

**Isolierter muskulärer VSD,  
diagnostiziert in der Fetalperiode –  
Bedeutung für Schwangerschaft, Geburt  
und postnatales Outcome**

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät

der Friedrich Schiller Universität Jena

von Martina Brenner

geboren am 09.05.1976 in Pößneck

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner, Jena
2. Prof. Dr. med. Hans Proquitté, Jena
3. PD Dr. med. Christiane Kähler, Erfurt

Datum der öffentlichen Verteidigung: 05.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis	4
2 Zusammenfassung	6
3 Einleitung	8
3.1 Anatomie des Ventrikelseptums	8
3.2 Embryologie	9
3.3 Fetale Echokardiografie	11
3.3.1 Untersuchungsablauf	11
3.3.2 Das Ventrikelseptum im B-Bild	14
3.3.3 Beurteilung des Ventrikelseptums mittels Farbdoppler	16
3.3.4 Diagnosesicherheit	18
3.4 Prävalenz von Herzfehlern/ des VSD	19
3.4.1 Prävalenz angeborener Herzerkrankungen	19
3.4.2 Prävalenz des VSD	21
3.4.3 Prävalenz des muskulären VSD bei Frühgeborenen	22
3.5 Chromosomenstörungen	22
3.5.1 Assoziation angeborener Herzfehler und Chromosomenstörungen	22
3.5.2 Assoziation von VSD und Chromosomenstörung	24
3.5.3 Softmarker	25
3.6 Weitere Risikofaktoren für angeborene Herzfehler	26
3.7 Spontanverschlussrate	27
4 Ziele der Arbeit	29

5 Material und Methoden	30
5.1 Durchführung der fetalen Echokardiografie	30
5.2 Auswahl der Patienten	30
5.3 Erhobene Parameter	31
5.3.1 Maternale Parameter	31
5.3.2 Kindliche Parameter	31
5.4 Erhebungsinstrumente	32
5.5 Thüringer Perinatalstatistik	34
5.5.1 Sectiorate und Rate vaginal operativer Entbindungen	34
5.5.2 Azidosehäufigkeit	36
5.5.3 Geburt vor 37 + 0 SSW	36
5.6 Perzentilenkurven des Körpergewichts nach Voigt	37
5.7 Statistische Auswertung	37
6 Ergebnisse	39
6.1 Prävalenz	39
6.2 Chromosomale Anomalien	40
6.3 Maternale Adipositas	41
6.4 Maternales Alter	41
6.5 Geburtsmodus und Frühgeburtenrate	42
6.6 Postnatales Outcome	44
6.6.1 Postnatale Azidose	44
6.6.2 Postnatale Komplikationen und zusätzliche Diagnosen	44
6.6.3 Geburtsgewicht	45
6.7 Spontanverschlussrate	46

7 Diskussion	48
7.1 Prävalenz isolierter muskulärer VSD und Einflussgrößen	48
7.2 Assoziation isolierter muskulärer VSD mit chromosomalen Anomalien	52
7.3 Peri- und postnatales Outcome	54
8 Schlussfolgerungen	60
9 Literaturverzeichnis	62
10 Anhang	71
10.1 Fragebogen	71
10.2 Datentabelle	72
10.3 Danksagung	79
10.4 Lebenslauf	80
10.5 Ehrenwörtliche Erklärung	81

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ASD I	-	Atrium-Septumdefekt I = Ostium-primum-Defekt
ASD II	-	Atrium-Septumdefekt II = Ostium-sekundum-Defekt
AVSD	-	Atrioventrikulärer Septumdefekt = AV-Kanal
AC	-	Amniozentese
BMI	-	Body-Maß-Index
CVS	-	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	-	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
Echo	-	Echokardiografie
ISTA	-	Aortenisthmusstenose
IUFT	-	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	-	Intrauterine Wachstumsretardierung
LÄK	-	Landesärztekammer
OECD	-	Organisation for Economic Co-operation and Development
PDA	-	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO	-	Persitierendes Foramen ovale
PI	-	Pulmonalklappeninsuffizienz
PRF	-	Pulsrepetitionsfrequenz
p. c.	-	post conceptionem
p. m.	-	post menstruationem
SSW	-	Schwangerschaftswoche
TI	-	Trikuspidalinsuffizienz
VE	-	Vakuumextraktion

- VSD - Ventrikelseptumdefekt
- WHO - World Health Organization

## 2 Zusammenfassung

Als häufigster angeborener Herzfehler kommt dem Ventrikel-Septum-Defekt in der Pränataldiagnostik eine besondere Bedeutung zu. Diagnostizierte fetale Auffälligkeiten beunruhigen die werdenden Eltern und betreuende Ärzte benötigen klare Zahlen für die Beratung und weitere Betreuung der Schwangeren. Von großem Interesse ist in jedem Fall hierbei neben der Wahrscheinlichkeit assoziierter Aneuploidien die weitere Prognose.

Die vorliegende Arbeit betrachtet im Untersuchungszeitraum zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.12.2012 mit 185 Fällen die aktuell größte Fallzahl pränatal diagnostizierter isolierter muskulärer VSD. Neben der Betrachtung der Prävalenz solcher Defekte und deren assoziierte Wahrscheinlichkeit für chromosomale Anomalien und Spontanverschlussrate erfolgte der Vergleich mit in der Klinik geborenen Kindern im selben Untersuchungszeitraum laut Thüringer Perinatalstatistik hinsichtlich Schwangerschaftsdauer, Geburtsmodus und postnatalem Outcome. Weiterhin wurden mögliche maternale Risikofaktoren, wie Adipositas und Alter, bezüglich des Auftretens muskulärer VSD untersucht.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Befunde aller Schwangeren im zweiten Trimenon, die sich im Untersuchungszeitraum von zwölf Jahren in der Gemeinschaftspraxis PD Dr. med. K.-H. Eichhorn und Dr. med. P. Martin in Weimar einer Ultraschalluntersuchung inkl. fetaler Echokardiografie unterzogen hatten. Fälle von Schwangeren, deren Feten einen isolierten muskulären VSD aufwiesen, wurden eingeschlossen. Teilweise fehlende Daten wurden per Fragebogen, telefonisch oder persönlich erfragt.

Ca. 23.500 fetale Echokardiografien wurden im Untersuchungszeitraum durchgeführt und hierbei 1060 Herzfehler (4,5 %) diagnostiziert. Darunter fanden sich 480 (45 %) VSD, teilweise kombiniert mit weiteren intra- und/oder extrakardialen Fehlbildungen. Nach Ausschluss assoziierter Anomalien ergab sich die Zahl von 236 isolierten VSD, davon 51 perimembranöse (21,6 %) und 185 muskuläre (78 %). Die Prävalenz eines isolierten muskulären VSD liegt somit im untersuchten Kollektiv bei ca. 1:130 Feten im zweiten Trimenon. Postnatal zeigten sich keine zusätzlichen intra- oder extrakardialen Anomalien, die pränatal



zu diagnostizieren gewesen wären. Auch postnatale Komplikationen traten selten auf.

Schwangere mit Diagnose eines fetalen isolierten muskulären VSD waren signifikant älter als nicht Betroffene. Allerdings fanden sich bei ihnen – im Gegensatz zur Literatur – keine höheren BMI-Werte, wofür eingeschränkte Sichtverhältnisse bei adipösen Bauchdecken eine Ursache sein können.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein pränatal diagnostizierter isolierter muskulärer VSD nicht mit einem höheren Risiko für Chromosomenanomalien einhergeht: Aufgetreten ist nur ein Fall einer chromosomalen Anomalie in Form eines Klinefelter-Syndroms (0,6 %); Trisomien 21, 13, 18 oder Monosomien kamen nicht vor.

Im Vergleich mit zwischen 2001 und 2012 in Thüringer Kliniken geborenen Kindern zeigt sich, dass solche mit isoliertem muskulären VSD vergleichbar oft spontan geboren werden, die Zahl vaginal operativer Entbindungen mit 1,5 % tendenziell niedriger ist, während die Zahl der Kaiserschnittentbindungen tendenziell höher liegt (27,7 % versus 23,4 %). Besonders hoch ist der Anteil primärer Sectiones, aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied. Frühgeburtenrate und Anteil der Kinder mit einer Azidose sind in beiden Gruppen gleich. Im Vergleich zu den Daten von Voigt et al. 1996 entsprechen ebenso die Geburtsgewichte der Normalverteilung in Deutschland.

Bis Ende des ersten Lebensjahres verschlossen sich in 57 von 71 beobachteten Fällen (80,3 %) die pränatal diagnostizierten isolierten muskulären VSD spontan. Nur in zwei Fällen erfolgte der operative Verschluss.

Zusammengefasst ergibt sich für Feten mit isoliertem muskulären VSD eine günstige Prognose. Nach sicherem Ausschluss weiterer intra- und extrakardialer Auffälligkeiten durch systematische Ultraschalluntersuchung muss eine diagnostische Punktion nicht angeraten werden, ausgenommen andere Indikationen. Ein großes Problem stellen adipöse Schwangere dar wegen schlechterer diagnostischer Bedingungen. Eine Indikation zur primären Sectio ist durch das Auftreten eines isolierten muskulären VSD ebenfalls nicht gegeben.

### 3 Einleitung

#### 3.1 Anatomie des Ventrikelseptums

Am adulten Herzen findet keine Durchmischung von sauerstoffarmem und -reichem Blut statt. Venöses, sauerstoffarmes Blut aus dem Körperkreislauf gelangt über den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Lunge. Das hier mit Sauerstoff angereicherte Blut fließt zurück zum Herzen und über linken Vorhof sowie den linken Ventrikel zurück in den Körperkreislauf. Vorhöfe und Kammern sind durch Vorhof- und Kammerseptum voneinander getrennt. Der Druck im Körperkreislauf und somit im linken Ventrikel liegt deutlich über dem im Lungenkreislauf bzw. rechten Ventrikel. Das Septum interventriculare trennt linke und rechte Herzkammer, es besteht aus einer Pars membranacea und einer Pars muscularis. Der membranöse Teil des Septums ist klein und liegt unterhalb der Ansätze von Aorten-, Tricuspidal- und Mitralklappe (Moll & Moll 1995, Feneis 1988), s. Abb. 1. Der deutlich größere und dickwandige muskuläre Teil der Kammertrennwand kann in einen Inlet-Anteil im Bereich der Einstrombahn, einen glattwandigen Outlet-Anteil im Bereich der Ausstrombahn und einen trabekulären Anteil (die Chordae tendineae entspringen hier) untergliedert werden. Der Bereich um die Pars membranacea, wird auch als perimembranöser Teil bezeichnet.

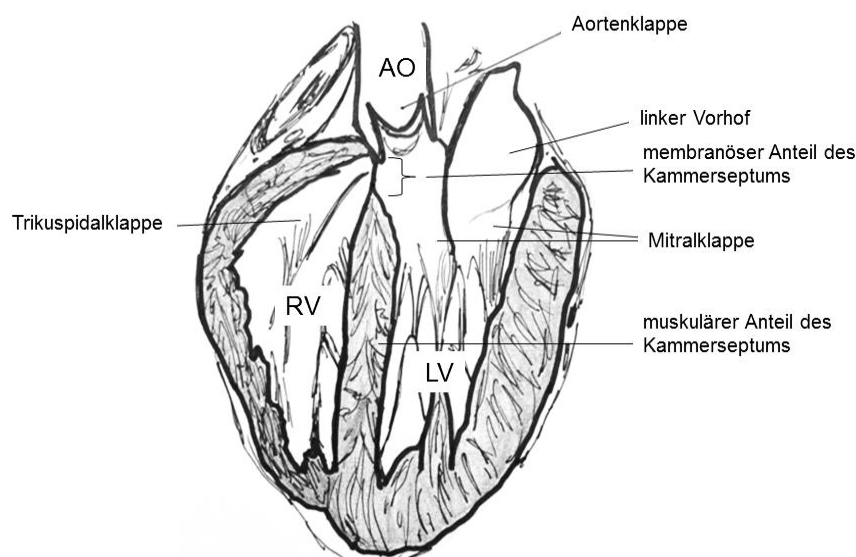


Abb. 1. Längsschnitt durch die Herzkammern (angelehnt an Ferner & Staubesand 1982).  
RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, AO = Aorta.

Defekte unterschiedlicher Größe können jeden Teil des Ventrikelseptums betreffen. Eine präzise Zuordnung der Lokalisation eines VSD ist schwierig. Gebräuchlich und auch in dieser Arbeit vollzogen ist eine Unterscheidung in perimembranöse und muskuläre VSD. Perimembranöse sind Defekte im Bereich des membranösen und angrenzenden muskulären Anteils des Septums, muskuläre Defekte betreffen das muskuläre Septum mit Inlet-, Outlet- und trabeculärem Anteil. Gehen Fehlstellungen der großen Gefäße mit einem VSD einher, wird dieser als Malalignment-VSD bezeichnet (Anderson et al. 1984, Birk et al. 2003).

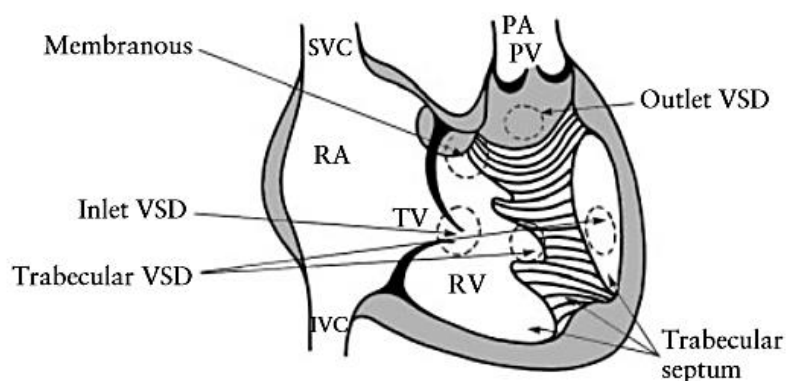


Abb. 2. Ventrikelseptum vom rechten Ventrikel aus betrachtet mit verschiedenen Lokalisationen eines VSD (angelehnt an Wenink et al. 1979, Axt-Fliedner et al. 2006).

IVC = Vena cava inferior, PA = Pulmonalarterie, PV = Lungenvene, RV = rechte Ventrikel, SVC = Vena cava superior, TV = Trikuspidalklappe.

### 3.2 Embryologie

In der dritten SSW p. c. kann der Embryo seinen Ernährungsbedarf nicht mehr durch Diffusion decken. Das embryonale Gefäßsystem inkl. Herz mit Ventrikelseptum entsteht (vgl. Langman 1989), wobei sich die einzelnen Abschnitte des interventrikulären Septums unterschiedlich entwickeln. Der Herzschlauch entsteht aus dem viszeralem Mesoderm; dieser umschließt den Endokardschlauch, der endodermalen Ursprungs ist. Die umgebende Perikardhöhle wächst langsamer als der innen liegende und an den Enden fixierte Herzschlauch, weshalb es zu dessen Faltung kommt. Dadurch entstehen

u. a. ein Vorhof und eine Kammer, die in der Folge durch Klappen und Septen voneinander getrennt werden. In der vierten SSW p. c. ist die Trennung der primitiven Ventrikel durch das distale muskuläre Septum interventriculare und die proximal gelegene Bulboventrikularfalte angedeutet. Durch exzentrisches Wachstum und Erweiterung der Ventrikel liegen die mittleren Wandabschnitte aneinander und verschmelzen. In dieser Weise ist der muskuläre Anteil des Ventrikelseptums in der siebten Entwicklungswoche gebildet, s. Abb. 3. Das verbleibende Foramen interventriculare wird durch den unteren Anteil des Septums aorticopulmonale, welches den Conus cordis unterteilt und auf das Septum interventriculare zuwächst, verkleinert. Der komplette Verschluss des Foramen interventriculare erfolgt vom hinteren Endocardkissen ausgehend, in der achten Entwicklungswoche. Im weiteren Verlauf wird dieser Teil des Septums durch bindegewebigen Umbau sehr dünn und somit zur Pars membranacea, s. Abb. 4.

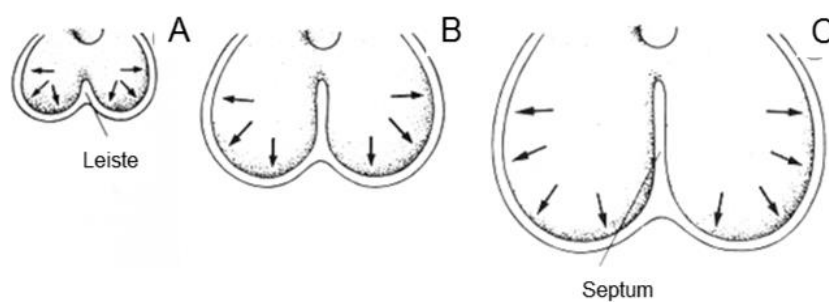


Abb. 3. Entwicklung des muskulären Kammerseptums durch Wachstum der Ventrikelaußenwände und Verschmelzung der aneinander liegenden Wandabschnitte (aus Langman 1989), A = 5. Woche, B = Anfang 6. Woche, C = Ende 6. Woche.

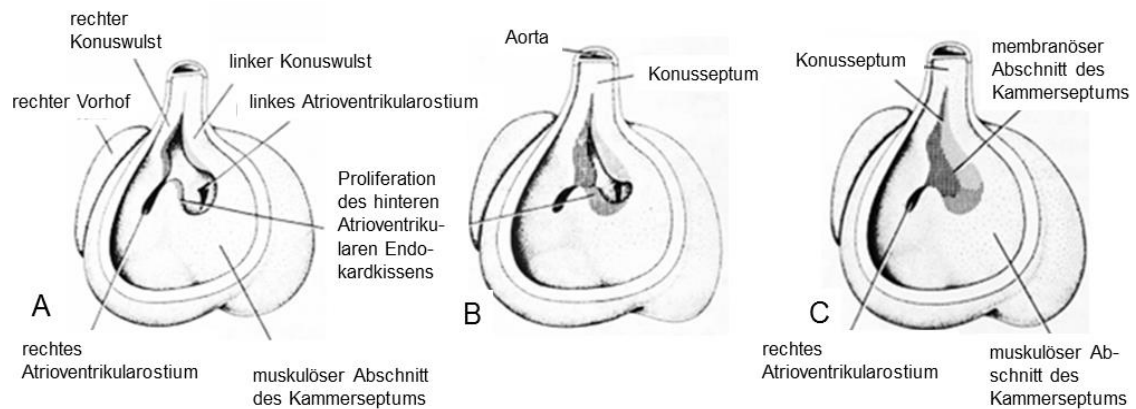


Abb. 4. Entwicklung des membranösen Abschnittes des Kammerseptums vom linken und rechten Konuswulst und hinterem Atrioventrikulären Endokardkissen ausgehend. A = Entwicklung 6. Woche, B = Anfang 7. Woche, C = Ende 7. Woche (aus Langman 1989).

Die Entwicklung der Trennwand kann zu jedem Zeitpunkt gestört werden, folglich sind VSD an jedem Abschnitt der Kammertrennwand möglich. Sie treten häufig isoliert auf oder können mit weiteren kardialen oder extrakardialen Anomalien assoziiert sein.

Im Gegensatz zum adulten Kreislauf sind Lungen- und Körperkreislauf in der Fetalperiode durch physiologische Shunts (Ductus arteriosus, Foramen ovale) miteinander verbunden, woraus die Mischung von sauerstoffarmem und -reichem Blut folgt. Weiterhin existiert pränatal kein Druckunterschied zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Dies führt zu einem Pendelfluss über einem VSD (bidirektionaler Shunt). Liegen zusätzlich obstruktive kardiale Fehlbildungen vor kommt es aufgrund der dadurch hervorgerufenen Druckunterschiede zwischen den Ventrikeln zu einem gerichteten Fluss (unidirektionaler Shunt) (Merz 2002, Gembruch et al. 1991).

### 3.3 Fetale Echokardiografie

#### 3.3.1 Untersuchungsablauf

Die fetale Echokardiografie ist wichtiger Bestandteil der Pränataldiagnostik. Ziel ist der Nachweis oder Ausschluss struktureller oder funktioneller

Herzerkrankungen beim Feten. Als optimaler Zeitpunkt für die Durchführung der fetalen Echokardiografie wird die 18. - 22. Schwangerschaftswoche genannt (Rychik et al. 2004). Angeborene Herzfehler können so pränatal zuverlässig diagnostiziert werden, wobei die Detektionsrate von der Systematik der Untersuchung und Spezialisierung des Untersuchers abhängt (Allan et al. 1994, Chaoui 2003, Galindo et al. 2011). Empfohlen ist ein systematisches segmentales Vorgehen entsprechend den Qualitätsanforderungen der DEGUM, nach folgender Checkliste von Chaoui et al. 2008:

#### Oberes Abdomen:

- Abdominalorgane: Magen auf der linken Seite.
- Gefäßverlauf: Aorta descendens abdominalis links neben der Wirbelsäule und Vena cava inferior rechts neben der Wirbelsäule und im oberen Abdomen weiter ventral gelegen; nach rechts ziehender Sinus venae portae.
- Einmündung der Vena cava inferior in das rechte Atrium.
- Darstellung des Ductus venosus.

#### Vierkammerblick

- Herzposition: Ca. 2/3 des Herzens befinden sich im linken Thorax.
- Herzachse: Das Ventrikelseptum bildet mit der Mittellinie einen Winkel von  $45^\circ \pm 15^\circ$  nach links.
- Herzgröße: ca. 1/3 der Thoraxfläche.
- Raum hinter dem Herzen: nur ein größeres Gefäß; die Aorta descendens thoracalis verläuft hinter dem Herzen links vor der Wirbelsäule.
- Herzfrequenz: 120–170 Schläge/Minute, keine Arrhythmie.
- Vorhöfe: zwei Vorhöfe von fast gleicher Größe mit einer Öffnung im mittleren Drittel des Septums, die dem Foramen ovale entspricht.
- Ventrikel: zwei zeitgleich kontrahierende Ventrikel von etwa gleicher Größe und Wandstärke; linker Ventrikel spitzenbildend und glattwandig; rechter Ventrikel stärker trabekuliert.
- Klappen: zwei sich öffnende atrioventrikuläre Klappen.

- Herzkreuz: intakt mit einem gegenüber dem anterioren Mitralsegel etwas mehr apikal gelegenen Ansatz des septalen Trikuspidalsegels.
- Ventrikelseptum: intakt vom Apex bis zum Herzkreuz.
- Pulmonalvene(n): Darstellung der Verbindung zum linken Vorhof mindestens einer Lungenvene mittels Farbdoppler.
- Farbdoppler: antegrade Perfusion über die Atrioventrikular-Klappen; kein Aliasing als Hinweis auf Turbulenzen; keine Regurgitation; keine Verbindung der Ventrikel durch Septumdefekte.

#### Große Gefäße:

- Aorta: Entspringt dem linken Ventrikel (Kontinuität des interventrikulären Septums mit der Aortenvorderwand sowie des anterioren Mitralsegels mit der Aortenhinterwand), geht kontinuierlich in den Aortenbogen über.
- Truncus pulmonalis: Entspringt dem rechten Ventrikel, ist etwas breiter als die Aorta, kreuzt die Aorta ascendens; an der Bifurkation Aufspaltung in rechte und linke Pulmonalarterie; zeigt eine Verbindung zum Ductus arteriosus.
- Ductus arteriosus und Aortenbogen: Haben fast gleiches Kaliber und konfluieren links der Wirbelsäule; Trachea und V. cava superior liegen rechts der beiden Gefäße.
- Farbdoppler: antegrade Perfusion über die Semilunarklappen, die Aorta und den Truncus Pulmonalis; kein Aliasing als Hinweis auf hohe Flussgeschwindigkeiten und/oder Turbulenzen – mit Ausnahme im Ductus arteriosus im dritten Schwangerschaftstrimenon, in dem hohe Flussgeschwindigkeiten vorhanden sein können (120–150 cm/s); keine Regurgitation; kein retrograder Fluss im Ductus arteriosus oder im Aortenbogen.

Das strenge Abarbeiten einer Checkliste, die gezielte Suche nach Auffälligkeiten oder Hinweiszeichen auf solche ermöglichen deren Entdeckung (Chaoui 2003).

### 3.3.2 Das Ventrikelseptum im B-Bild

Neben den Anforderungen an den Untersuchenden, stellt die fetale Echokardiografie technische Anforderungen an die hierfür notwendigen Geräte. Bessere Auflösung wird mit höher frequenten Schallköpfen erzielt, allerdings zulasten der Eindringtiefe. Hier muss je nach Schwangerschaftsalter und benötigter Tiefe ein Kompromiss gefunden werden, insbesondere bei adipösen Patientinnen. Im ersten Trimenon bietet sich oft die Nutzung eines hochfrequenten vaginalen Schallkopfes an. Ein kontrastreiches Bild, eine Fokuszone und enger Bildausschnitt sind erforderlich; eine optimale Vergrößerung wird durch Einsatz des Zooms erreicht; im Cineloop kann die Bewegung während des Herzschlags langsam und sorgfältig untersucht werden (Chaoui et al. 2008), s. Abb. 5.



Abb. 5. Vierkammerblick. Beispiel für ein kontrastreiches B-Bild mit engem Bildausschnitt und einer Fokuszone.

Die Untersuchung des Ventrikelseptums erfolgt in mehreren benachbarten Ebenen durch leichte Bewegungen des Schallkopfes. Im apicalen Vierkammerblick steht das interventrikuläre Septum parallel zu den Schallwellen, der hierdurch entstehende Auslöschungseffekt (Drop-out-Effekt) kann Defekte im Septum vortäuschen. Am stärksten tritt dieser Effekt im Bereich des dünnen membranösen Anteils des Septums auf. Optimal zur Beurteilung des



Ventrikelseptums ist ein Einschallwinkel von annähernd  $90^\circ$ , s. Abb. 6 und 7 (Chaoui & Abuhamad 2010).



Abb. 6. Ventrikelseptum im apicalen Vierkammerblick mit Drop-out-Effekt (Pfeil) bei fast paralleler Lage von Schallwellenrichtung und Septum.



Abb. 7. Gleiche Patientin wie in Abb. 6 mit intaktem Ventrikelseptum bei optimalem Einschallwinkel: Die Schallwellen treffen senkrecht auf die Trennwand.

Durch Einführung von Qualitätsanforderungen für die fetale Echokardiografie und verbesserte Gerätetechnik werden VSD häufiger pränatal diagnostiziert (Martin 1989). Schwierig ist die Diagnose kleiner perimembranöser VSD, da sich der entsprechende Anteil des Ventrikelseptums nicht in allen Ebenen gut sonografisch darstellen lässt. Am besten gelingt dies in der Darstellung des linken Ausflusstraktes, s. Abb. 8.

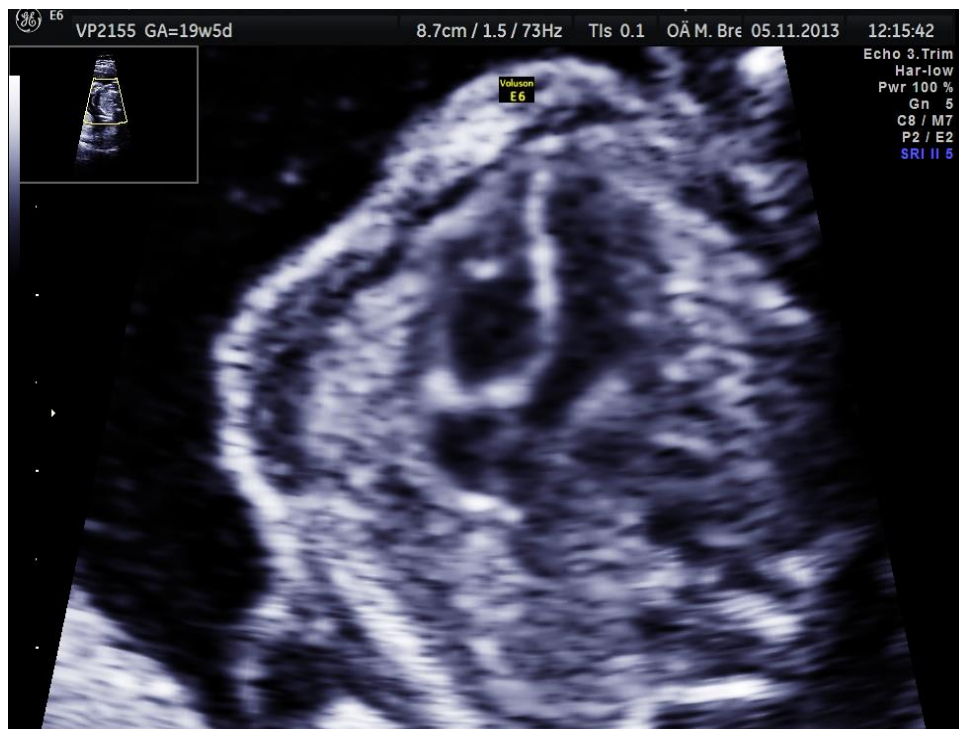


Abb. 8. Linker Ausflusstrakt mit Darstellung des intakten perimembranösen Anteils des Kammerseptums.

### 3.3.3 Beurteilung des Ventrikelseptums mittels Farbdoppler

Der Farbdoppler findet in der Echokardiografie zur Darstellung von Blutflüssen, Flussrichtung und -beschleunigung, Turbulenzen sowie Regurgitationen breite Anwendung, insbesondere für die Beurteilung der Herzklappen, des Kammer- oder Vorhofseptums und der großen Gefäße. Farbdoppleruntersuchungen des Ventrikelseptums ermöglichen die Diagnose auch kleinster VSD (Axt-Fliedner et al. 2006), geben Rückschlüsse auf die Flussrichtung (unidirektionaler versus

bidirektionaler Shunt) und sind in den aktuellen Richtlinien der DEGUM (s. o.) in der fetalen Echokardiografie gefordert (Chaoui et al. 2008).

Die Untersuchung im Farbdopplermodus erfolgt mit möglichst kleinem Dopplerfeld: Bildfrequenz und -qualität bleiben so optimal. In Abhängigkeit der Flussgeschwindigkeiten in den zu untersuchenden Regionen wird die PRF (Pulsrepetitionfrequenz) wie folgt angepasst: In Bereichen mit hohen Geschwindigkeiten, z. B. über der Aortenklappe, führt die Erhöhung der PRF zur Verminderung von Aliasing-Effekten. Die Untersuchung von Regionen mit niedriger Flussgeschwindigkeit, z. B. im Bereich der Lungenvenen, erfordert die Absenkung der PRF. In ähnlicher Weise wird mit der Farbverstärkung (ColorGain) gearbeitet, um ein optimales Farbdopplerbild zu erzielen. Die Beurteilung der Intaktheit des Ventrikelseptums erfolgt auch im Farbdopplermodus mit einem Einschallwinkel von möglichst annähernd 90°, mehrere benachbarte Ebenen werden durch leichte Bewegung des Schallkopfes, alternativ im TUI-Modus (Tomographic ultrasound imaging) dargestellt, s. Abb. 9.

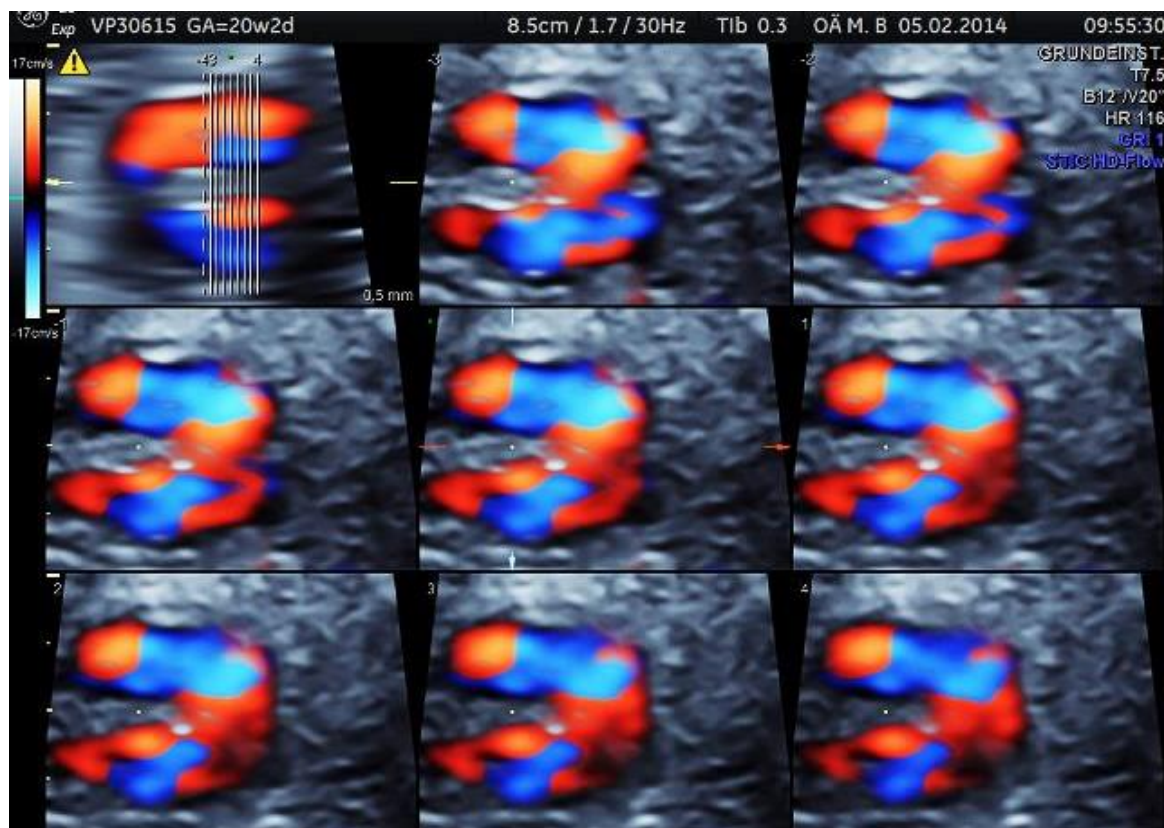


Abb. 9. Intaktes Ventrikelseptum in der Farbdopplerdarstellung in mehreren Schnittebenen.

Besteht der Verdacht eines VSD, ist insbesondere bei kleinen Defekten, diagnostiziert durch Einsatz des Farbdopplers, die Darstellung in einer zweiten Ebene sinnvoll, um die Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen (Axt-Fliedner et al. 2006), s. Abb. 10.

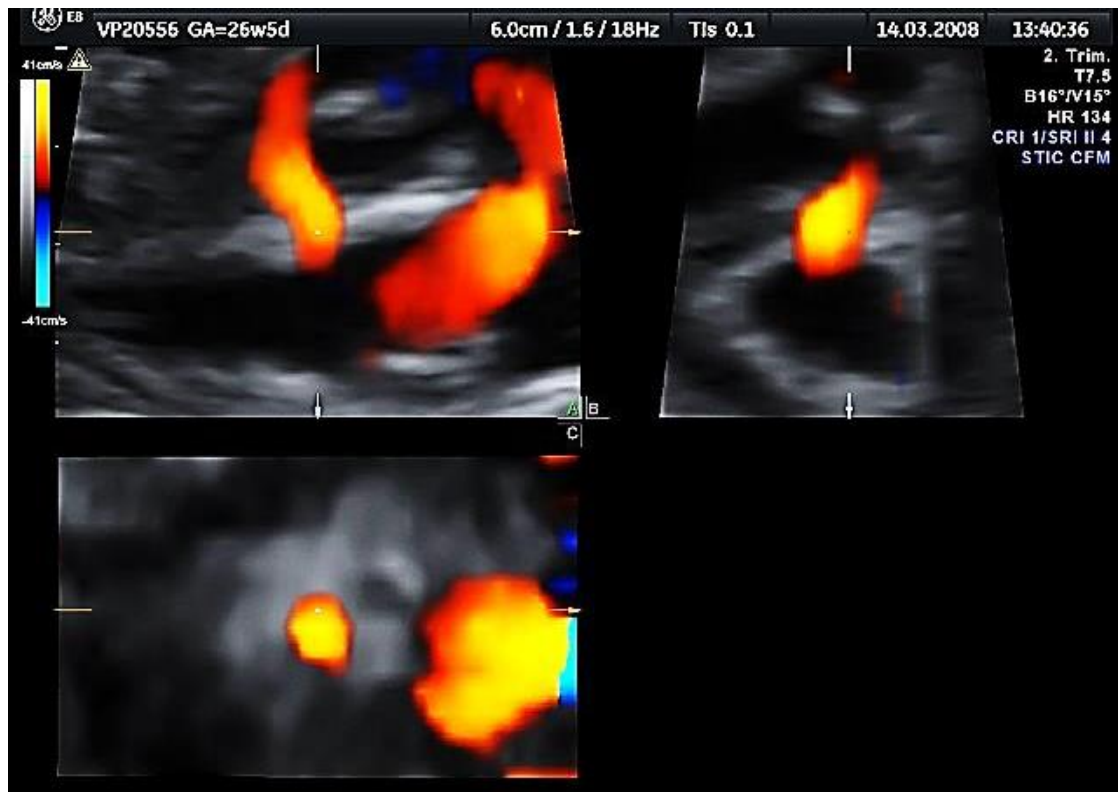


Abb. 10. Muskulärer VSD in 3 Ebenen im Farbdoppler.

Mittels Farbdoppler lässt sich zwischen uni- und bidirektionalem Shunt unterscheiden; ein unidirektional gerichteter Shunt kann ein Hinweis auf weitere Herzanomalien sein. Speziell obstruktive Veränderungen führen zu Druckunterschieden zwischen den Ventrikeln und folglich zu einem gerichteten Blutfluss über den Ventrikelseptumdefekt (Gembruch et al. 1991, Chaoui & Abuhamad 2010).

### 3.3.4 Diagnosesicherheit

Von großer Bedeutung ist die diagnostische Sicherheit der Pränataldiagnostik, speziell der fetalen Echokardiografie, denn erhobene Befunde beeinflussen die Beratung der Schwangeren, deren Entscheidungen hinsichtlich des



Schwangerschaftsverlaufs und die ärztliche Betreuung während Schwangerschaft und Geburt. Hohe Übereinstimmungsraten prä- und postnataler Befunde wurden in den folgenden Untersuchungen aufgezeigt. Durch Autopsie nach Totgeburt, Spontanabort oder induziertem Abort bei pränatal diagnostiziertem Herzfehler bestätigten Tennstedt et al. 1999 in 92 % der Fälle die pränatale Diagnose, in 8 % wurden postmortem weitere kardiale Anomalien festgestellt. Gomez et al. 2014 untersuchten Feten mit pränatal diagnostiziertem VSD: 3,8 % zeigten postnatal weitere, aber nicht ernsthafte Anomalien, die in der Schwangerschaft nicht oder nur schwer diagnostizierbar sind.

Die Diagnose eines isolierten VSD wird nach Ausschluss weiterer intra- und/oder extrakardialer Anomalien im Rahmen einer differenzierten Ultraschalluntersuchung des Feten gestellt. Die Genauigkeit der Diagnostik ist neben der Systematik der Untersuchung und der Erfahrung des Untersuchenden von weiteren Faktoren abhängig. Häufigste, nicht beeinflussbare Gründe einer nicht optimalen Untersuchung des fetalen Herzens im zweiten Trimenon, trotz guter Gerätetechnik und ärztlicher Expertise, sind laut DeVore et al. 1993 maternale Adipositas und Voroperationen. Die ungünstige Kindslage hat eine untergeordnete Bedeutung, durch Unterbrechung der Untersuchung und Fortführung nach einem Zeitintervall von 30–60 Minuten lässt sich diese oft positiv beeinflussen (Chaoui 2003).

### 3.4 Prävalenz von Herzfehlern/ des VSD

#### 3.4.1 Prävalenz angeborener Herzerkrankungen

Die häufigsten angeborenen Anomalien betreffen das Herz. Deren Prävalenz wird in älteren Studien zwischen 4 und 56 pro 1000 Lebendgeborenen angegeben (Ferencz et al. 1985, Du et al. 1996, Roguin et al. 1995, Hoffman et al. 2002, Lin MH et al. 2001, Garne et al. 2006). Eine Ursache für diese großen Unterschiede, ist in der Weiterentwicklung der Echokardiografie und der damit verbesserten Diagnosemöglichkeiten zu finden (Hoffmann et al. 2002, Edler et al. 2004, Magnani et al. 2000). Des Weiteren ergeben sich Unterschiede durch verschiedene Untersuchungszeitpunkte: Je früher die Echokardiografie nach der

Geburt erfolgt, desto häufiger werden z. B. kleine Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte oder ein offener Ductus arteriosus diagnostiziert, die sich zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt verschlossen haben können und sich somit der Diagnostik entziehen. Auch hat die Wahl des Patientenkollektivs Einfluss auf die Prävalenz, so liegt diese deutlich niedriger, wenn nicht alle Neugeborenen, sondern nur klinisch auffällige Kinder (z. B. mit Herzgeräusch) einer Echokardiografie zugeführt werden; als wenn in einem Gebiet oder einer Klinik alle Neugeborenen echokardiografiert werden und somit auch kleinste Auffälligkeiten entdeckt werden (Roguin et al. 1995, Hoffmann et al. 2002). Für Deutschland wurde, bei flächendeckender passiver Registrierung angeborener Herzfehler eine Prävalenz von 1,08 % ermittelt (Lindinger et al. 2010).

Verbesserte diagnostische Möglichkeiten haben Einfluss auf die Prävalenz. So zeigte eine Metaanalyse von van de Linde et al. 2011 eine bis 1995 ansteigende und danach stabile Prävalenz angeborener Herzfehler von 9,1:1000 Lebendgeburten: Erst mit breiter Einführung der Echokardiografie konnten milde Formen von Herzerkrankungen inkl. kleiner isolierter VSD sicher diagnostiziert werden.

Anomalien des Herzens treten häufiger prä-, als postnatal auf. Einerseits führen fetale Herzfehler häufiger zum intrauterinen Fruchttod, insbesondere bei Vorliegen schwerer Herzfehler oder assoziierter kardialer bzw. extrakardialer Fehlbildungen inkl. Chromosomenanomalien (Tennstedt et al. 1999, Chaoui et al. 1999, Berg et al. 1988). Andererseits können Herzfehler, wie kleine Septumdefekte, schon pränatal verwachsen (Gomez et al. 2014, Axt-Fliedner et al. 2006, Erol et al. 2014). Die höchste Zahl pränatal diagnostizierter Herzfehler fanden Gomez et al. 2014 mit 92 pro 1000 Feten, wobei die Patientinnen einem Risikokollektiv entsprachen und die gezielte Suche auch nach kleinsten Auffälligkeiten erfolgte. Die Prävalenz angeborener und pränatal diagnostizierter Herzfehler ist abhängig vom Anteil festgestellter „kleiner Herzfehler“, allen voran der VSD als häufigstem Defekt (Hoffmann et al. 2002). Hoffmann et al. 2002 beschreiben diese Abhängigkeit wie folgt: Liegt der Anteil der VSD unter 40 % der Herzfehler, ist deren Prävalenz selten über 10:1000 Lebendgeborenen, im Gegensatz zu einem Anteil von über 40 % der häufiger mit einer Prävalenz über 10:1000 Lebendgeborenen einhergeht. In aktuellen Untersuchungen werden

häufig auch sehr kleine VSD diagnostiziert, die oft nur mittels Farbdoppler zur Darstellung kommen (Axt-Fliedner et al. 2006). So berichten Shen et al. 2014 über einen Anteil von 80 % nur mittels Farbdoppler pränatal diagnostizierbaren VSD.

### 3.4.2 Prävalenz des VSD

Der häufigste angeborene Herzfehler ist der Ventrikel-Septum-Defekt, von dem 25–49 % der Neugeborenen mit einer angeborenen Herzerkrankung betroffen sind (Hoffman et al. 2002, van de Linde et al. 2011, Lindinger et al. 2010). Bei gezielter Suche können kleinste muskuläre VSD bei 53 von 1000 Lebengeborenen gefunden werden (Roguin et al. 1995). Pränatal kann die Diagnostik durch maternale Adipositas, Voroperationen, ungünstige Kindslage oder Vorderwandplazenta erschwert sein (DeVore et al. 1993). Andererseits können sich Septumdefekte intrauterin verschließen oder Feten intrauterin sterben, folglich kommen VSD pränatal häufiger vor als postnatal (Axt-Fliedner 2006). In einer aktuellen Studie von Erol et al. 2014 wurden 23.500 Schwangere im zweiten Trimenon untersucht, die angegebene Prävalenz kardialer Anomalien lag bei 2,27 %, knapp die Hälfte (49 %) der Herzfehler waren Ventrikelseptumdefekte und 14,23 % aller diagnostizierten Herzfehler waren isolierte muskuläre VSD.

Vorgeburtlich werden mit 87–90% versus 10–13% deutlich mehr muskuläre als perimembranöse VSD erkannt (Axt-Fliedner et al. 2006, Gomez et al. 2014). Postnatale Zahlen unterscheiden sich hingegen bezüglich der Verteilung sehr deutlich voneinander, in einigen Untersuchungen wurden mit ca. 35 % weniger muskuläre als perimembranöse VSD gesehen (Moe et al. 1987, Birk & Silverman 2003). Mit 55 %–65 % muskulären VSD führten Untersuchungen von Kin et al. 2001, Lin et al. 2001 und Garne et al. 2006 zu einem gegenteiligen Resultat. Am wahrscheinlichsten ist dies abhängig vom Untersuchungszeitpunkt. In zeitnah nach Geburt durchgeführten Echokardiografien werden auch VSD diagnostiziert, die sich später in der Neugeborenenperiode verschließen und somit klinisch nicht auffallen und Untersuchungen, welche zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden nicht zugänglich sind.

Das Geschlechterverhältnis ist nach der Literatur leicht zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben (Roguin et al. 1995, Lin et al. 2001, Magnani et al. 2000, Lindinger et al. 2010). Nur eine Untersuchung von Neugeborenen mit isoliertem Ventrikelseptumdefekt ergab mit 51 % betroffenen Knaben ein gegenteiliges Ergebnis (Turner et al. 2002).

### 3.4.3 Prävalenz des muskulären VSD bei Frühgeborenen

Die Prävalenz des VSD liegt bei Frühgeborenen über der von Termingeborenen (Moe et al. 1987, Hoffman et al. 1978). Einen signifikanten Unterschied konnten Moe et al. 1987 auch für muskuläre Defekte feststellen: die Prävalenz betrug 3,83 von 1000 zum Termin Lebendgeborenen versus 7,06 von 1000 Frühgeborenen. Ebenfalls mehr VSD bei Frühgeborenen versus Termingeborenen fanden Roguin et al. 1995, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten von VSD bei Frühgeborenen ist ein Spontanverschluss in utero, der bei diesen Kindern möglicherweise noch erfolgt wäre.

## 3.5 Chromosomenstörungen

### 3.5.1 Assoziation angeborener Herzfehler und Chromosomenstörungen

Im Allgemeinen sind Chromosomenanomalien bei 0,2–0,5 % der Lebendgeborenen zu erwarten (Hoffmann & Christianson 1978, Sohn et al. 2003, Buselmaier & Tariverdian 2007). Die in dieser Gruppe am häufigsten vorkommende Aneuploidie ist die Trisomie 21 (Ahman et al. 2014). Bei älteren Studien liegen wohl aufgrund einerseits eingeschränkterer Möglichkeiten der Diagnostik und andererseits eines niedrigeren Alters der Schwangeren die angegebenen Häufigkeiten niedriger als bei jüngeren Untersuchungen.

Der Zusammenhang von angeborenen Herzfehlern und Chromosomenstörungen ist bekannt (Allan et al. 1991). In der Literatur divergiert jedoch die Prävalenz sehr stark. Die Assoziation hängt ab von der Indikation für die fetale Echokardiografie, der Definition von Herzfehlern (Ein- oder Ausschluss kleiner Anomalien), vom



Ausschluss extrakardialer Anomalien und vom Zeitpunkt der Diagnostik (pränatal oder postnatal). Aufwendige postnatale Untersuchungen im letzten Jahrhundert konnten den Zusammenhang angeborener Herzfehler mit Aneuploidien nachweisen. So in der Baltimore-Washington Infant Study, in der 12,9 % der Kinder diesen Zusammenhang zeigten, während Chromosomenstörungen bei herzgesunden Kindern nur in 0,09 % Fällen auftraten (Ferencz et al. 1989). Angeborene Herzfehler können Teil komplexer Fehlbildungen und Syndrome sein, die häufig mit chromosomalen Anomalien verknüpft sind (Zerres et al. 1990). Deshalb fällt in der Betrachtung isolierter Herzfehler, d. h. nach Ausschluss extrakardialer Fehlbildungen, die Wahrscheinlichkeit chromosomaler Aberrationen geringer aus. Paladini et al. 1993 fanden abnorme Karyotypen in 29,4 % der Fälle isolierter angeborener Herzfehler (d. h. ohne extrakardiale Fehlbildungen) versus 71,4 % bei kombiniertem Auftreten mit extrakardialen Fehlbildungen.

Wie oben erwähnt, haben Auswahlkriterien hinsichtlich des Untersuchungskollektivs Auswirkungen auf die angegebenen Häufigkeiten. So führen Indikationen zur Durchführung einer fetalen Echokardiografie wie maternales Alter > 35 Jahre, auffälliger Triple-Test und/oder auffälliger Vierkammer-Blick zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und Zusammentreffen von Herzfehler und Chromosomenstörung als bei Durchführung von fetalen Echokardiografien am nicht selektierten Patientenkollektiv, da diese Indikationen per se mit einem erhöhten Risiko für chromosomale Aberrationen einhergehen (Paladini et al. 2000, Allan et al. 1991).

Ein weiterer Aspekt ist die mit 22–40 % häufigere Assoziation von Herzfehlern und Chromosomenstörungen bei Feten in utero im Vergleich zu Lebendgeborenen. Ursächlich dafür ist die höhere Wahrscheinlichkeit des intrauterinen Fruchttodes von Feten mit Chromosomenstörungen (Chaoui et al. 1999, Allan et al. 1994, Paladini et al. 2000, Axt-Fliedner et al. 2006, Tuuli et al. 2009, Schwanitz et al. 1990).

Zusammenfassend wird in der Literatur bei pränataler Diagnose eines Herzfehlers von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer chromosomalen Anomalie ausgegangen. Deshalb sollte die Karyotypisierung des Feten der

werdenden Mutter angeboten werden, sobald ein Herzfehler diagnostiziert wird (Paladini et al. 1993, Axt-Flidner et al. 2006, Choui et al. 1999).

### 3.5.2 Assoziation von VSD und Chromosomenstörung

Bestimmte Herzfehler treten häufiger mit speziellen Chromosomenstörungen auf als andere. So gibt es gehäuft vorkommende Assoziationen zwischen AVSD und Trisomie 21, Aortenkoarktation und Turnersyndrom, conotrunkalem Herzfehler und Trisomie 13 (Allan et al. 1991). VSD kombiniert mit extrakardialen Anomalien sind nach Paladini et al. 2000 und 1993 seltener als AVSD mit Trisomie 21, aber in bis zu 71 % mit anderen Aneuploidien vergesellschaftet. Wiederum hat ca. ein Drittel der Kinder mit Trisomie 21 einen muskulären VSD (Paladini et al. 2000). Axt-Flidner et al. 2006 gibt eine Wahrscheinlichkeit von 32,9 % für das Auftreten eines VSD mit assoziierter Chromosomenstörung an. Doch waren 23,9 % der untersuchten Feten zusätzlich von extrakardialen Anomalien betroffen, darunter Holoprosencephalie, Omphalocele etc., die per se mit einem hohen Risiko für chromosomale Veränderungen einhergehen. Teilweise war eine diagnostizierte Aneuploidie eine Indikation zur fetalen Echokardiografie. Nach Ausschluss intra- und extrakardialer Anomalien, d.h. in Untersuchungen isolierter VSD, werden mit 3–12,5 % deutlich seltener Chromosomenstörungen gefunden (Bahtiyar et al. 2008, Tuuli et al. 2009, Shen et al. 2014). In 22 % der Fälle waren bei Choui et al. 1999 Herzfehler mit chromosomalen Veränderungen vergesellschaftet, darunter nur ein Fall eines isolierten VSD mit Nachweis einer Trisomie 21; ob es sich dabei um einen muskulären oder perimembranösen VSD handelt, ist nicht beschrieben. In der getrennten Betrachtung beider VSD-Arten zeigt sich, dass muskuläre VSD deutlich seltener als perimembranöse mit Chromosomenstörungen assoziiert sind (Chaoui et al. 1999, Axt-Flidner et al. 2006, Du et al. 2013). Die Untersuchungen von Du et al. 2013 ergaben, dass das Risiko für chromosomale Anomalien bei pränatal diagnostiziertem muskulärem VSD bei 8 % liegt, worin wiederum teilweise Fälle mit extrakardialen Anomalien enthalten sind. Bei Gomez et al. 2014 zeigten sich nach Ausschluss extra- und intrakardialer Anomalien, d. h. der Untersuchung isolierter VSD (perimembranös und muskulär), in 1,2 % der Fälle Chromosomenstörungen, wobei kein Fall mit isoliertem muskulärem VSD betroffen war. Ebenso fanden Erol et al. 2014 und

Shen et al. 2014 keinen Fall einer mit einem isolierten muskulären VSD assoziierten chromosomalen Anomalie. Extrakardiale Anomalien und perimembranöse VSD gehen mit deutlich höherem Risiko chromosomaler Anomalien einher (Du et al. 2013, Axt-Fliedner et al. 2006). Mit diesen Ergebnissen wird die Bedeutung einer Unterscheidung in isolierte VSD versus VSD mit assoziierten kardialen und extrakardialen Anomalien deutlich sowie ebenso die einer Unterscheidung zwischen muskulären und perimembranösen VSD.

### 3.5.3 Softmarker

Eine einheitliche, genaue Definition für Softmarker gibt es nicht (Norton 2013). Als Softmarker werden im Allgemeinen sonografische Auffälligkeiten und strukturelle Merkmale bezeichnet, die auch als Normvarianten angesehen werden können, von denen manche insbesondere bei kombiniertem Auftreten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Aneuploidien einhergehen (Ahman et al. 2014). In einer gut strukturierten Übersichtsarbeit von Ebrashy et al. 2015 wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass ein isoliertes Auftreten eines Softmarkers zu unterscheiden ist von der Kombination mehrerer Softmarker und/oder zusätzlicher struktureller Anomalien. So sollte bei Entdeckung eines Softmarkers im Ultraschall immer der Ausschluss weiterer Auffälligkeiten inkl. weiterer Softmarker erfolgen. Liegt ein isolierter Softmarker vor und keine anderen Indikationen für die diagnostische Punktion, etwa maternales Alter  $\geq 35$  Jahre oder familiäres Risiko für Aneuploidien, wird bei Vorliegen von Plexus-choroideus-Zysten oder einer beidseitigen Pyelektasie, eines hyperechogenen Fokus im Herzen oder einer singulären Nabelschnurarterie keine Karyotypisierung empfohlen (Ebrashy et al. 2015). Stattdessen rät man auch bei isoliertem Auftreten einer milden Ventrikulomegalie, hyperechogenem Darm oder Klumpfüßen zu einer invasiven Pränataldiagnostik (Ebrashy et al. 2015). Im Niedrigrisikokollektiv wird die Prävalenz für Softmarker im zweiten Trimenon mit 5,9 % angegeben (Ahman et al. 2014).

### 3.6 Weitere Risikofaktoren für angeborene Herzfehler

Die embryonale Entwicklung des Herzens aus verschiedenen Keimblättern kann in jeder Entwicklungsphase gestört werden. Einfluss haben u. a. genetische (s. o.), epigenetische, maternale und Umweltfaktoren, die sich gegenseitig beeinflussen und in ihrer Auswirkung potenzieren können. Eine getrennte Betrachtung ist schwer möglich und kausale Zusammenhänge zu speziellen angeborenen Herzfehlern sind nicht immer nachweisbar (Ferencz et al. 1993). Bekannte Risikofaktoren für angeborene Herzfehler sind maternaler Diabetes mellitus, Herzfehler in der Familienanamnese, Einnahme bestimmter Medikamente in der Schwangerschaft, (z. B. Lithium) und fetale Aneuploidien (Jenkins et al. 2007, Langman 1989, Chaoui & Abuhamad 2010). Ebenso steigt mit zunehmendem maternalen Alter die Wahrscheinlichkeit eines beim Kind angeborenen Herzfehlers (Pavlicek et al. 2011). Als weiterer Risikofaktor ist die maternale Adipositas zu bewerten. Die Fehlbildungsrate Neugeborener steigt mit dem BMI der Mutter, laut Krafczyk 2009 auf 2,4 %, im Vergleich zu 1,8 % bei normalgewichtigen Müttern. Auch die Zahl kindlicher Herzfehler bei maternaler Adipositas liegt höher als bei normalgewichtigen Schwangeren, die Wahrscheinlichkeit steigt mit dem BMI und ist insbesondere für Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte signifikant erhöht (Cedergren et al. 2003). Eine mögliche Erklärung ist die Überexpression von Genen durch aus maternalem Fettgewebe freigesetzte Stoffe, die in der Herzentwicklung eine große Rolle spielen (Chun et al. 2010). Maternale Adipositas erhöht andererseits das Risiko, anatomische Strukturen nicht optimal darstellen zu können, wodurch fetale Anomalien unentdeckt bleiben können (Zozzaro-Smith et al. 2014). Ebenso Hendler et al. 2004 stellte fest, dass die Diagnostik kindlicher Herzfehler bei adipösen Schwangeren problematisch ist; optimale Einstellungen im Rahmen der fetalen Echokardiografie können mit steigendem BMI der Schwangeren seltener erzielt werden.

### 3.7 Spontanverschlussrate

Ventrikelseptumdefekte zeigen eine hohe Spontanverschlussrate, wobei sich perimembranöse Defekte häufiger intrauterin und muskuläre Defekte eher postnatal verschließen (Gomez et al. 2014, Moe et al. 1987, Lin et al. 2001, Alpert et al. 1979, Turner et al. 2002). Die Verschlussraten unterscheiden sich in vorangegangenen Untersuchungen teilweise erheblich. Mögliche Ursachen sind weitere intra- und extrakardiale Anomalien, nicht einheitliche Diagnostikmethoden (Nachweis von Herzgeräuschen und Herzkatheteruntersuchung versus Echokardiografie) sowie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte. So ist die postnatale Verschlussrate höher, je mehr kleine VSD in den ersten Tagen nach der Geburt diagnostiziert und in die Untersuchung eingeschlossen werden (Hoffmann et al. 2002, Turner et al. 2002). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zu Spontanverschlussraten in der Literatur.

Tabelle 1. Spontanverschlussraten von Ventrikelseptumdefekten intrauterin und postnatal (im ersten Lebensjahr)

	VSD insgesamt		Muskuläre VSD		Perimembranöse VSD	
	intrauterin	postnatal	intrauterin	postnatal	intrauterin	postnatal
Gomez et al. 2014	5 %	76 %				
Axt Fliedner et al. 2006	33 %	44 %	30 %	48 %	50 %	30 %
Paladini et al. 2002	32 %					
Erol et al. 2014			6,8 %	75 %		
Moe et al. 1987				50 %		37 %
Lin et al. 2001		73 %				
Garne et al. 2006				65 %		13 %
Roguin et al. 1995		89 %				
Turner et al. 2002				68 %		29 %
Bahtiyar et al. 2008	12,5 %					

In knapp 82 % der pränatal diagnostizierten isolierten muskulären VSD ist nach Erol et al. 2014 der Spontanverschluss bis zum Ende des ersten Lebensjahres zu erwarten. Auch nach dem ersten Lebensjahr kommt es zu Spontanverschlüssen von Ventrikelseptumdefekten. Bei Alpert et al. 1979 zeigten 20 Kinder im Alter

von fünf Jahren einen noch nicht verschlossenen VSD, vier verschlossen sich spontan bis zum zehnten Lebensjahr und keines der Kinder hatte Zeichen einer pulmonalen Hypertension oder Hinweise auf eine frische oder abgelaufene Endokarditis. Selbst im Laufe der Pubertät verschließen sich noch 23 % der VSD spontan (Onat et al. 1998).

Neben der Morphologie ist die Größe bedeutender Prädiktor hinsichtlich des Spontanverschlusses, kleinere VSD weisen eine höhere Spontanverschlussrate auf als größere (Gomez et al. 2014, Erol et al. 2014, Axt-Fliedner et al. 2006). Ebenso bei Paladini et al. 2000 verschlossen sich in utero 50 % der VSD  $\leq 3\text{mm}$  und nur 11 % der VSD  $> 3\text{mm}$ . Auch im Erwachsenenalter können sich kleine Defekte noch verschließen: So untersuchte Gabriel et al. 2002 erwachsene Personen mit kleinem, in der Kindheit diagnostizierten muskulären VSD (Definition: keine OP-Indikation, Shuntvolumen  $< 50\%$ , keine pulmonale Hypertonie) mit folgenden Ergebnissen: In 6 % kam es noch zum Spontanverschluss; 1,8 % der Patienten durchlebten eine Endocarditis mit teilweise (1,4 %) in der Folge notwendigem Aortenklappenersatz. In 0,4 % wurde der operative Verschluss des muskulären VSD im Erwachsenenalter noch notwendig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kleine isolierte muskuläre Ventrikelseptumdefekte eine hohe Rate an Spontanverschlüssen und hinsichtlich der Herzfunktion eine gute Prognose zeigen.

## 4 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht mit dem isolierten muskulären VSD den häufigsten angeborenen Herzfehler und ist aktuell die Studie mit der größten Fallzahl. Ziel ist die gesonderte Betrachtung der Wahrscheinlichkeit chromosomaler Anomalien bei isoliertem muskulären VSD, da von einer hohen Assoziation kindlicher Herzfehler und chromosomaler Anomalien ausgegangen und entsprechend häufig eine genetische Diagnostik durchgeführt wird. Der Einfluss eines solchen Defekts auf Schwangerschaftsdauer, Geburtsmodus und postnatalem Outcome wird ebenfalls dargestellt. Die so gewonnenen Informationen stehen für die Beratung betroffener Schwangerer zur Verfügung.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz eines isolierten muskulären VSD und anderer fetaler Herzanomalien im Patientenkollektiv der Gemeinschaftspraxis PD Dr. K.-H. Eichhorn und Dr. P. Martin, einer auf Ultraschalldiagnostik spezialisierten Praxis in Weimar, über einen Zeitraum von 12 Jahren?
- Welchen Einfluss hat der maternale BMI auf die Diagnose des isolierten muskulären VSD bei Ungeborenen?
- Welchen Einfluss hat das Alter der werdenden Mütter auf die Häufigkeit der Diagnose eines fetalen isolierten muskulären VSD?
- Wie oft werden postnatal weitere Auffälligkeiten/Anomalien beim Kind gefunden?
- Zeigt sich eine Assoziation mit einem auffälligen Karyotyp?
- Wie häufig kommt es zum Spontanverschluss des isolierten muskulären VSD?
- Gibt es Unterschiede im peripartalen Outcome hinsichtlich Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Rate peripartaler Azidosen bei Vorliegen eines isolierten muskulären VSD im Vergleich zur Gesamtheit in Thüringen geborener Kinder nach der Thüringer Perinatalstatistik?

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Durchführung der fetalen Echokardiografie**

Die fetale Echokardiografie erfolgte nach den jeweils aktuellen Qualitätsanforderungen. Eine Fokuszone, kleiner Bildausschnitt und ein kontrastreiches Bild wurden eingestellt. Lag eine ungünstige Kindslage vor, wurde nach Bewegung der Schwangeren die Lage kontrolliert, ggf. dieses Procedere wiederholt bis eine mindestens akzeptable Einstellung des Herzens im Rahmen der fetalen Echokardiografie möglich war. Die Darstellung von Vierkammerblick, rechtem und linkem Ausflusstrakt, zuführenden Gefäßen, Lungenvenen, Aortenbogen mit Kopf-Hals-Gefäßen, Lage des Herzens und die Lage der großen Gefäße intraabdominal erfolgte im B-Bild. Zur Beurteilung der Herzklappen, der Herzfrequenz, der Geschwindigkeiten und der Blutflussrichtung wurden Spektral- und Farbdoppler genutzt. Das Ventrikelseptum wurde ebenfalls im B-Bild in mehreren Schnittebenen, in der Längsachse und der kurzen Achse sowie mittels Farbdoppler untersucht.

Bei Verdacht auf einen Ventrikelseptumdefekt im B-Bild oder Farbdoppler folgte die Darstellung des Defekts in mindestens zwei Ebenen, um die Diagnose zu bestätigen. Ebenfalls mittels Farbdoppler konnte die Flussrichtung des Blutes über dem VSD dargestellt werden.

### **5.2 Auswahl der Patienten**

Die Untersuchungsbefunde der Schwangeren, die sich im Untersuchungszeitraum von zwölf Jahren, vom 01.01.2001 bis 31.12.2012, in der Weimarer Gemeinschaftspraxis PD Dr. med. K.-H. Eichhorn und Dr. med. P. Martin einer Ultraschalluntersuchung inkl. fetaler Echokardiografie unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Im Rahmen der Feindiagnostik (zwischen 17. und 23. SSW) führte man generell eine fetale Echokardiografie nach aktuellen Qualitätsanforderungen durch, auch ohne spezifische Risikofaktoren für einen kindlichen Herzfehler. Schwangere wurden ausgewählt, deren Feten einen muskulären VSD aufwiesen. Im Rahmen der Untersuchung erfolgte ein dezidiertes Organ-Screening, um mögliche weitere intra- oder extrakardiale



Auffälligkeiten zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Feten mit weiteren Anomalien blieben unberücksichtigt, denn Ziel war die retrospektive Untersuchung der Schwangeren bzw. deren Feten mit einem im Ultraschall pränatal diagnostizierten isolierten muskulären VSD. 185 Fälle wurden gefunden.

### 5.3 Erhobene Parameter

#### 5.3.1 Maternale Parameter

Zum Zeitpunkt der Untersuchung während der Schwangerschaft wurde neben dem Alter der werdenden Mutter (in Jahren), der BMI erfasst. Dieser errechnet sich aus Körpergewicht/Körpergröße im Quadrat und ist ein allgemein anerkanntes Maß für die Gewicht-Größe-Relation sowie die Beurteilung des Grades einer Adipositas. Nach Leitlinien der WHO ist der BMI mit 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup> als normal, mit 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> als Übergewicht zu interpretieren, während ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> als Adipositas definiert wird (WHO 1995). Körpergröße und Gewicht wurden im Rahmen der Anamneseerhebung vor der sonografischen Untersuchung erfragt, im View-Point-Programm folgte die automatische Berechnung des BMI.

Weiterhin erfasst wurden neben dem Schwangerschaftsalter bei Geburt (in Wochen) die Geburtsmodi. Hierbei wurde unterschieden zwischen Spontangeburt, primärer oder sekundärer Sectio und vaginal operativer Entbindung, die Forcepsentbindungen und Vakuumextraktionen zusammenfasst.

#### 5.3.2 Kindliche Parameter

Das kindliche Geschlecht zeigte sich entweder pränatal im Rahmen der Sonografie oder der genetischen Untersuchung nach Amniozentese, Chorionzottenbiopsie bzw. Nabelschnurpunktion oder nach der Geburt. In neun Fällen wünschten die Eltern keine pränatale Bestimmung des Geschlechts; postnatale Informationen lagen in diesen Fällen nicht vor. Alle weiteren Kinder konnten eindeutig dem männlichen oder weiblichen Geschlecht zugeordnet werden.

Die genetische Gesundheit der Kinder wurde wie folgt beurteilt: Entweder erfolgte pränatal nach Amniozentese, CVS oder Nabelschnurpunktion die Karyotypisierung, was allen betroffenen Schwangeren angeboten wurde. Im Falle einer Ablehnung der invasiven Diagnostik erfolgte postnatal die klinische Beurteilung des Kindes im Rahmen der U2-Untersuchung durch den Pädiater.

Der Geburts-pH-Wert zur Einschätzung einer Azidose wurde registriert, ebenso das Geburtsgewicht. Die indirekte Angabe der Geburtsgewichte im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter erfolgte mittels der Perzentilenkurven nach Voigt et al. 1996. Ein pH-Wert  $< 7,1$  ist als Azidose definiert.

Daten bezüglich postnataler Komplikationen, wie Anpassungsstörungen, Hyperbilirubinämie, Notwendigkeit der neonatologischen intensivmedizinischen Betreuung oder Verlegung in ein Kinderherzzentrum wurden ebenfalls erfasst.

Bei postnatal durchgeführter Echokardiografie wurden Angaben über den Nachweis eines noch vorhandenen muskulären VSD ebenso erhoben wie die Diagnose weiterer kindlicher Anomalien. Konnte postnatal kein VSD mehr gesehen werden, wurde von einem Spontanverschluss intrauterin oder peripartal ausgegangen.

Konnte postnatal weiterhin ein VSD sonografisch dargestellt werden, wurden Befunde von Kontrollechokardiografien im ersten Lebensjahr angefordert, aus diesen Daten wurde die Spontanverschlussrate im ersten Lebensjahr ermittelt.

#### 5.4 Erhebungsinstrumente

Durch Sichtung der Patientenakten der Jahre 2001–2012 konnte die Gesamtzahl fetaler Fehlbildungen, die Anzahl der Ventrikelseptumdefekte insgesamt und die Verteilung auf perimembranöse und muskuläre VSD festgestellt werden. Die 185 Patientinnen mit einem beim Feten diagnostizierten isolierten muskulären VSD wurden namentlich erfasst inkl. Alter und BMI zum Untersuchungszeitpunkt. Ergebnisse der ggf. pränatal durchgeführten genetischen Untersuchung und das Geschlecht des Kindes wurden ebenfalls aus der Patientenakte gelesen. In einigen Fällen waren auch Geburtsberichte, Entlassungsbriefe der Kinderklinik

und postnatale Echokardiografiebefunde dort hinterlegt. Geburtsmodus, -pH-Wert und -gewicht, postnatale Komplikationen, Schwangerschaftswoche bei Geburt sowie Befunde der neonatalen Echokardiografie konnten so erhoben werden. Weitere Daten ließen sich aus dem View-Point-Programm der Praxis ziehen. So konnte anhand der hier gespeicherten Bilder die Darstellung der Ventrikelseptumdefekte überprüft und fehlende Patientendaten (z. B. BMI, Untersuchungsdatum, SSW) und Befunde (z. B. Ergebnis der Karyotypisierung) vervollständigt werden. Mithilfe des View-Point-Systems der Praxis konnte auch die Gesamtzahl der im zweiten Trimenon durchgeführten fetalen Echokardiografien des Untersuchungszeitraums ermittelt werden. Alter und BMI von ca. 17.900 bzw. 18.300 dieser Patientinnen sind in diesem System erfasst und konnten ausgewertet werden. Das mittlere Alter der untersuchten Schwangeren beträgt 28,87 Jahre und steigt im Laufe des Untersuchungszeitraumes an, ebenso der BMI, der im Mittel bei 25,29 kg/m<sup>2</sup> liegt, s. Abb. 11 und 12.

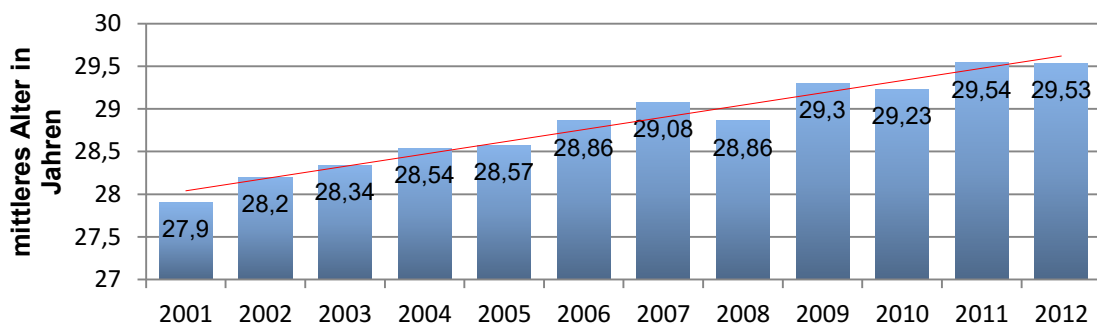


Abb. 11. Mittleres maternales Alter zum Untersuchungszeitpunkt (fetale Echokardiografie) von insgesamt 17.900 Schwangeren von 2001–2012, mit Trendlinie (rot).

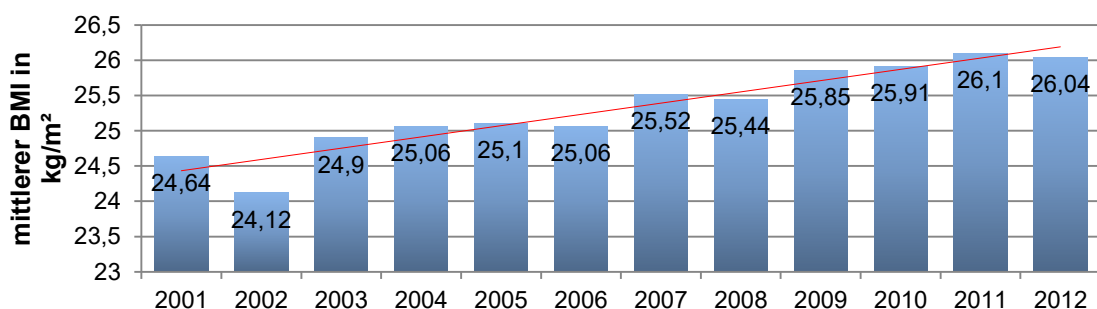


Abb. 12. Mittlerer BMI von 18.300 Schwangeren zum Untersuchungszeitpunkt in den Jahren 2001–2012, mit Trendlinie (rot).

Wie beschrieben konnte mittels View-Point-System und Patientenakten die gesuchte Patientengruppe ermittelt, die Untersuchungsdaten, die Basisdaten von Mutter und Kind sowie teilweise Daten zur Geburt und postnatalem Outcome festgestellt werden. Weiterhin erhielten alle ehemaligen Patientinnen der Gruppe einen Fragebogen (s. Anhang), in dem Name des Kindes, Geburtsmodus, Gewicht, und pH-Wert bei Geburt sowie postnatale Komplikationen erfragt wurden. Auch die Durchführung einer neonatalen Echokardiografie und deren Ergebnis wurden auf diese Weise erfragt. Alle zurückgesandten Fragebögen enthielten die Erlaubnis der Mutter, in der Geburtsklinik, Kinderklinik, in betreuenden Kinderarzt- und Frauenarztpraxen fehlende Informationen einzuholen. Diese Erhebung der fehlenden Daten erfolgte in der Regel telefonisch oder per Fax.

## 5.5 Thüringer Perinatalstatistik

Die Kinder mit isoliertem muskulären VSD wurden hinsichtlich Geburtsmodus, Azidosehäufigkeit und Schwangerschaftsalter bei Geburt mit allen zwischen 2001 und 2012 in Thüringer Kliniken geborenen Kindern verglichen. In der Perinatalstatistik der LÄK Thüringen werden die Perinataldaten aller Klinikgeburten des Bundeslandes mithilfe von QS- Bögen erfasst, ausgewertet und veröffentlicht. Insgesamt wurden zwischen Januar 2001 und Dezember 2012 Perinataldaten von 188.822 Kindern erfasst. Durchschnittlich kamen jährlich ca. 15.700 Kinder in Thüringer Kliniken zur Welt.

### 5.5.1 Sectiorate und Rate vaginal-operativer Entbindungen

Die Rate von Kaiserschnittentbindungen bezogen auf alle von 2001 bis 2012 in der Thüringer Perinatalstatistik erfassten Kinder liegt bei 23,4 % und ist im Verlauf des Untersuchungszeitraums angestiegen, wie in Abb. 13 dargestellt. In den Jahren 2001–2006 ergibt sich eine durchschnittliche Sectiorate von 21,5 % und in den darauffolgenden sechs Jahren (2007–2012) von 25,2 %.

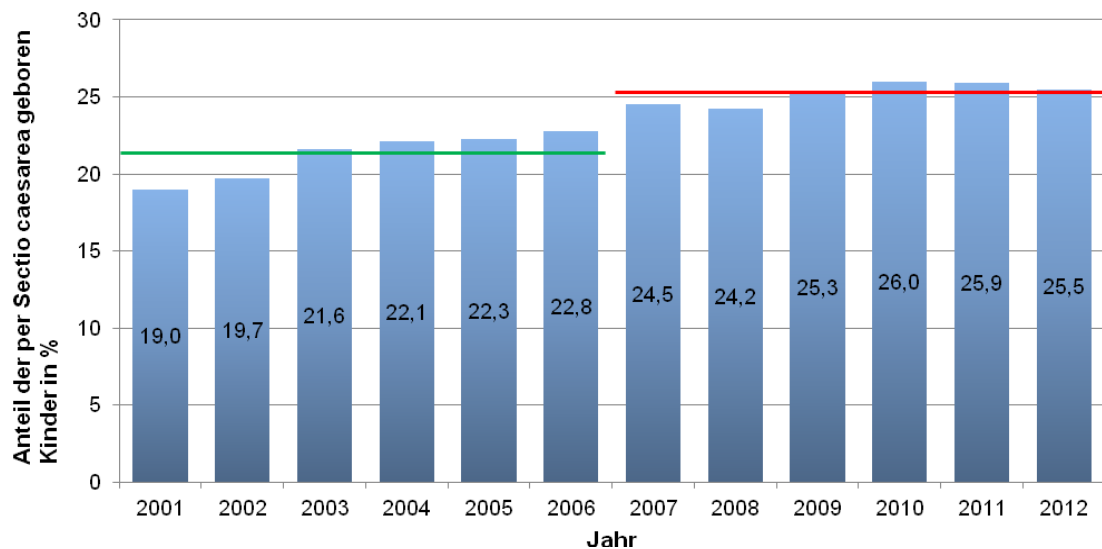


Abb. 13. Rate der per Sectio caesarea geborenen Kinder (nach Thüringer Perinatalstatistik) mit einem Anstieg im Untersuchungszeitraum. Die grüne Linie bezeichnet den Durchschnittswert der ersten sechs Jahre (21,5 %), die rote den der letzten sechs Jahre (25,2 %) des Untersuchungszeitraums.

Das Verhältnis primärer zu sekundärer Sectiones liegt im Untersuchungszeitraum relativ gleichbleibend bei ca. 1:1.

Bezogen auf alle registrierten Thüringer Kinder ist die Rate der vaginal-operativen Entbindungen über den Zeitraum der untersuchten 12 Jahre recht konstant und liegt zwischen 4,1 % und 4,8 %, durchschnittlich wurden 4,5 % der Kinder per Forceps oder Vakuumextraktion geboren, s. Abb. 14.

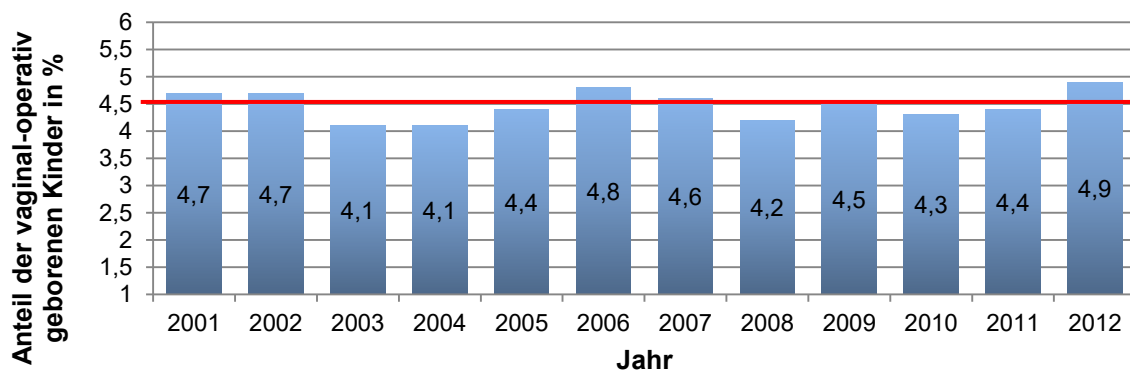


Abb. 14. Rate der vaginal-operativ geborenen Kinder aus der Perinatalstatistik der LÄK Thüringen (2001–2012), mit einer mittleren Rate von 4,5 % (rote Linie).

Bei steigender Sectorate und konstanter Rate von vaginal-operativen Entbindungen ergibt sich eine leicht rückläufige Rate an Spontangeburt, durchschnittlich liegt diese bei 72,1 %.

### 5.5.2 Azidosehäufigkeit

Unmittelbar postnatal durchgeführte pH-Wert-Messungen aus der Arteria umbilicalis ermöglichen, den Grad einer kindlichen Azidose einzuschätzen. Die Perinatalstatistik gibt die Anzahl der Kinder mit einem Geburts-pH-Wert  $< 7,1$  an und erfasst damit mittelgradige und schwere Azidosen. Im Untersuchungszeitraum wurden jährlich zwischen 1,3 % und 1,7 % der erfassten Kinder mit einem pH-Wert  $< 7,1$  geboren, s. Abb. 15. Der Mittelwert liegt bei 1,5 %.

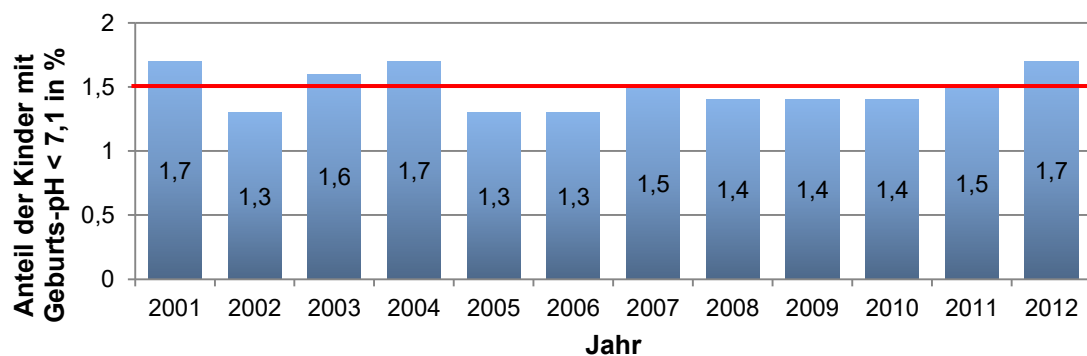


Abb. 15. Darstellung des prozentualen Anteils der Kinder mit postpartal mittelschwerer oder schwerer Azidose, d. h. mit einem pH-Wert  $< 7,1$  (Mittelwert 1,5 %), erfasst in der Thüringer Perinatalstatistik (2001–2012).

### 5.5.3 Geburt vor 37 + 0 SSW

Laut Thüringer Perinatalstatistik der Jahre 2001–2012 ist die Zahl der Frühgeburten in Thüringen, definiert als vor vollendeter 37. SSW p. m. geboren, nicht rückläufig: Im Untersuchungszeitraum liegt sie zwischen 6,8 % und 8,6 %. Das Mittel beträgt 7,7 %, s. Abb. 16.

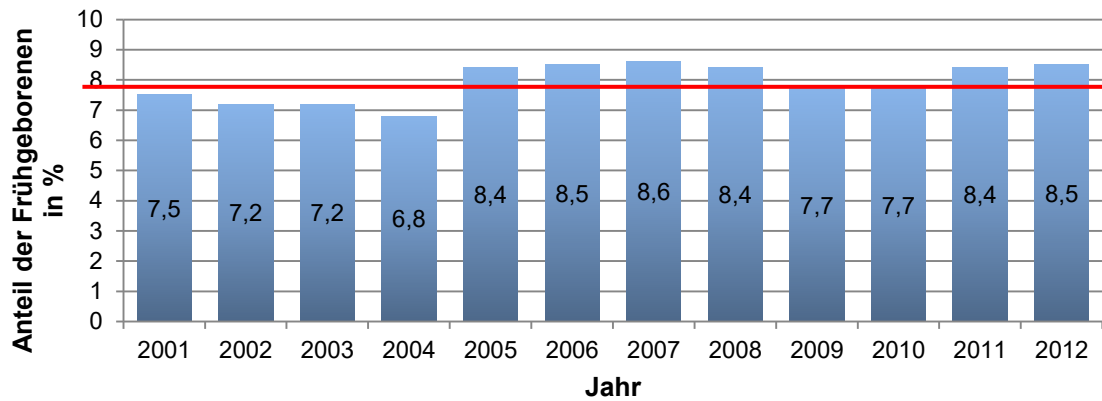


Abb. 16. Anteil der Frühgeborenen (< 37 + 0 SSW) aus Thüringer Perinatalstatistik, Durchschnitt: 7,7 % (rote Linie).

## 5.6 Perzentilenkurven des Körpergewichts nach Voigt

Voigt et al. 1996 erstellten tragzeitabhängige Perzentilenkurven des Geburtsgewichtes für Kinder deutscher Mütter ab vollendeter 23. SSW. Hierfür wurden die Daten von mehr als 560.000 Einlingen ausgewertet. Es stehen Perzentilenkurven für Mädchen und Knaben zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Ermittlung der Perzentilenwerte der Geburtsgewichte der Kinder mit isoliertem muskulären VSD anhand der Kurven von Voigt et al. 1996.

## 5.7 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in Exceltabellen eingepflegt. Darin erfolgten Mittelwertbestimmung, Häufigkeitsberechnung und grafische Darstellung. Ebenfalls mittels Excel erfolgte nach gleichem Schema die Auswertung der entsprechenden Daten aus der Thüringer Perinatalstatistik.

Der Vergleich der verschiedenen Geburtsmodi betroffener Schwangeren mit denen der Thüringer Perinatalstatistik erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test im Statistikprogramm GraphPad. Das Konfidenzintervall betrug jeweils 95 %.

Der Vergleich des maternalen Alters und BMI betroffener Schwangerer mit der Gesamtheit aller in der Praxis untersuchten Schwangeren wurde wie folgt durchgeführt: Berechnung der Standardabweichung in Excel und Bestimmung der Signifikanz mittels t-Test für unabhängige Stichproben (Konfidenzintervall 95 %), ebenfalls unter Nutzung von GraphPad.



## 6 Ergebnisse

### 6.1 Prävalenz

In der Gemeinschaftspraxis PD Dr. K.-H. Eichhorn und Dr. P. Martin, einer Schwerpunktpraxis für Ultraschalldiagnostik, wurden vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 ca. 23.500 fetale Echokardiografien durchgeführt. Insgesamt konnten 1060 Herzfehler (4,5 % aller untersuchten Feten) diagnostiziert werden, einschließlich kleiner Anomalien, wie z. B. kleine VSD, ARSA und ISTA. Unter diesen 1060 Feten fanden sich 480 (45 %) mit Ventrikelseptumdefekt, teilweise bestanden weitere intra- und/oder extrakardiale Fehlbildungen. Nach Ausschluss assoziierter Anomalien ergab sich die Zahl von 236 isolierten VSD, davon 51 perimembranöse (21,6 %) und 185 muskuläre Defekte (78 %). 180 Einlings- und vier Geminischwangerschaften waren betroffen, wobei in einer letzteren beide Feten, in den drei weiteren jeweils nur ein Geminus betroffen war. Die Daten dieser 185 Feten mit isoliertem muskulärem VSD wurden erhoben und ausgewertet. Die Prävalenz eines solchen Defekts lag im Untersuchungskollektiv der Praxis bei ca. 1:130 Feten im zweiten Trimenon. Ein ansteigender Trend der Zahl der diagnostizierten isolierten Ventrikelseptumdefekte pro Jahr über den Untersuchungszeitraum ist zu verzeichnen, s. Abb. 17, wobei die Zahl der Untersuchungen pro Jahr nur minimale Schwankungen aufweist.

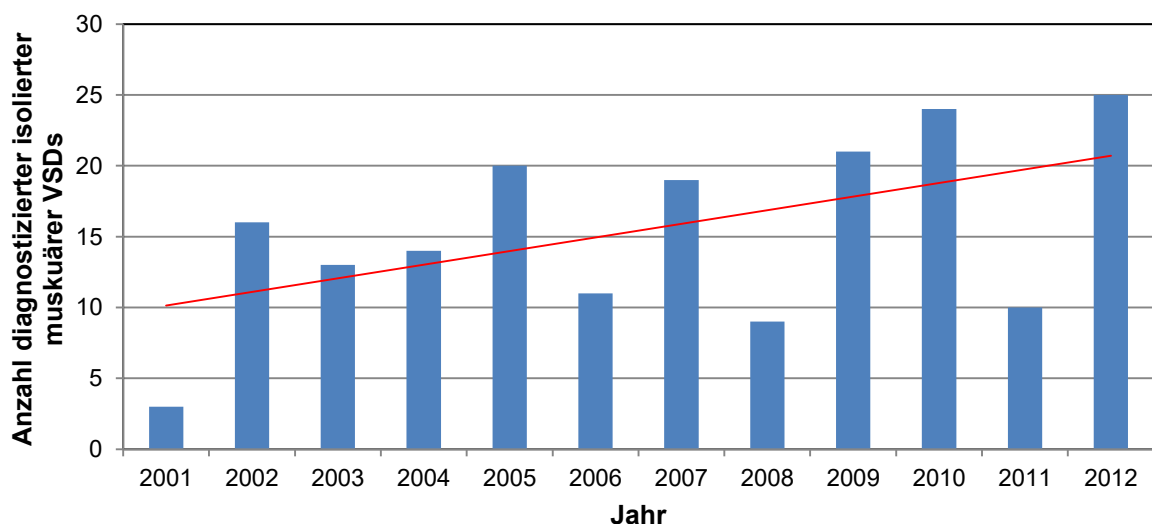


Abb. 17. Anzahl der isolierten muskulären VSD im Untersuchungszeitraum mit Trendlinie (rot).

Im Verhältnis von 58,5 % zu 41,5 % waren mehr Mädchen als Knaben betroffen, wobei das Geschlecht der Kinder in nur 176 Fällen bekannt war, neun mal lehnten die werdenden Eltern die pränatale Diagnostik des fetalen Geschlechts ab, postnatale Daten dieser Kinder konnten nicht erhoben werden.

## 6.2 Chromosomale Anomalien

Von insgesamt 185 Feten mit isoliertem muskulären VSD lag nach invasiver pränataler Diagnostik, d. h. nach Amniozentese, CVS oder Nabelschnurpunktion bei 103 Feten das Ergebnis der genetischen Untersuchung vor. 82 Schwangere lehnten die invasive Diagnostik ab. Indikation für die invasive Pränataldiagnostik war in 86 von 103 Fällen (83,5 %) allein der fetale Ventrikelseptumdefekt. In weiteren 17 Fällen (16,5 %) lag zusätzlich eine Altersindikation (Alter der Schwangeren  $\geq 35$  Jahre) zur invasiven Diagnostik vor. Ein Fall einer chromosomalen Auffälligkeit in Form eines Klinefelter-Syndroms (47, XXY) wurde gefunden, die übrigen 102 genetischen Untersuchungen ergaben unauffällige Karyogramme. Von 63 weiteren Kindern konnten die Befunde der pädiatrischen Untersuchung im Rahmen der U2 erfasst werden. Diese postnatal klinisch beurteilten Kinder zeigten unauffällige Befunde ohne Hinweise auf chromosomale Anomalien. Zusammengefasst ergibt sich ein Fall einer chromosomalen Anomalie auf 166 (0,6 %) untersuchte Kinder; kein Fall einer Trisomie 21, 13, 18 oder Monosomie X, s. Abb. 18.

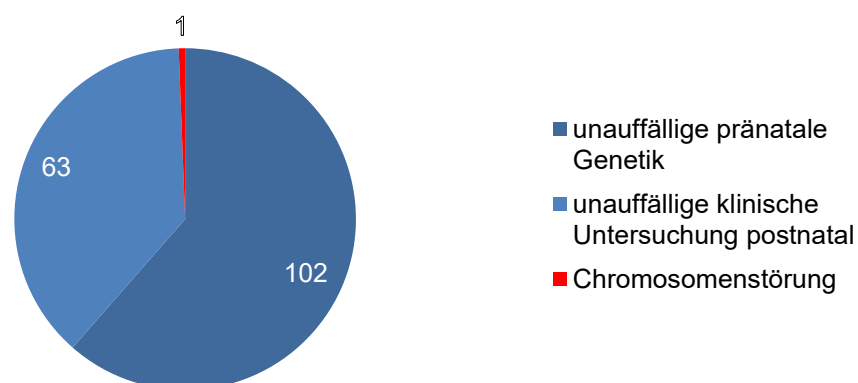


Abb. 18. Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei isoliertem muskulären VSD in absoluten Zahlen.

### 6.3 Maternale Adipositas

Von insgesamt 185 werdenden Müttern betroffener Feten ist in 176 Fällen der BMI dokumentiert. Der Durchschnitt zum Untersuchungszeitpunkt im zweiten Trimenon liegt bei  $24,85 \pm 4,26 \text{ kg/m}^2$ . In 22 (12,5 %) Fällen wurde ein BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , in drei davon  $> 35 \text{ kg/m}^2$  festgestellt. Dem degegenübergestellt wurden 18.312 Patientinnen im zweiten Trimenon mit bekanntem BMI, die sich im Untersuchungszeitraum in der Praxis einer fetalen Echokardiografie unterzogen hatten. In dieser Gruppe beträgt der mittlere BMI  $25,29 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$ . Der Anteil adipöser Schwangerer, d. h. mit einem BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$ , beträgt 13,6 %. Der mittlere BMI der Patientinnen mit einem Feten mit diagnostiziertem VSD liegt somit etwas niedriger als der durchschnittliche BMI der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ( $p = 0,219$ , Konfidenzintervall 95 %), s. Abb 19. Ebenso ist der Anteil adipöser Schwangerer in der Gruppe der Betroffenen mit 12,5 % versus 13,6 % geringfügig kleiner.

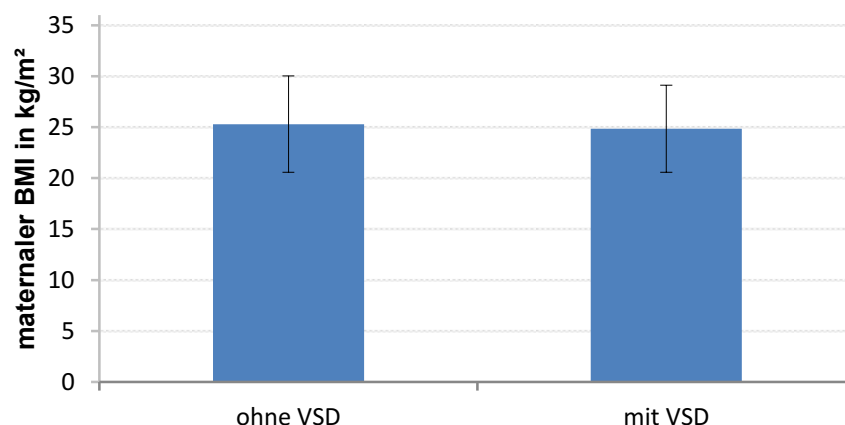


Abb. 19. Mittlerer BMI der Schwangeren im zweiten Trimenon ohne und mit von einem muskulären VSD betroffenen Feten im Untersuchungszeitraum, inkl. Standardabweichung.

### 6.4 Maternales Alter

Das Alter von 17.935 Schwangeren, die im zweiten Trimenon eine fetale Echokardiografie in der o. g. Praxis erhielten, ist bekannt. Es liegt im Mittel bei  $28,87 \pm 5,31$  Jahren. Im gleichen Zeitraum betrug das mittlere Alter der 185 untersuchten Schwangeren mit isoliertem muskulären VSD des Feten bei  $29,67 \pm$

5,38 Jahren, s. Abb. 20. Somit sind die Mütter von Feten mit isoliertem muskulären VSD signifikant älter ( $p = 0,042$ , bei Konfidenzintervall 95 %) als die Mütter nicht betroffener Feten. Der Unterschied von knapp einem Jahr ist allerdings nicht bedeutend.

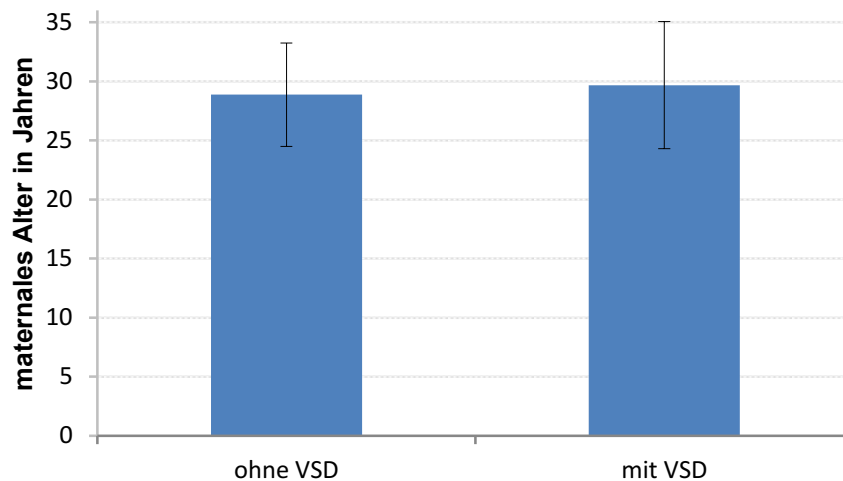


Abb. 20. Mittleres Alter der Schwangeren ohne und mit isoliertem muskulären VSD des Feten im Untersuchungszeitraum, inkl. Standardabweichung.

## 6.5 Geburtsmodus und Frühgeburtsrate

Informationen bezüglich der Geburt lagen abschließend in 137 von 185 untersuchten Fällen vor. Die Häufigkeiten der verschiedenen Geburtsmodi verteilen sich wie folgt: 38 (27,7 %) Kinder wurden per Sectio caesarea geboren, davon 24 primär und 14 sekundär. 70,8 % (97) betrug der Anteil der Spontangeburt und zwei (1,5 %) Kinder kamen per vaginal operativer Geburtshilfe zur Welt. Acht von 137 Kindern (5,8 %) waren Frühgeborene ( $< 37 + 0$  SSW).

Im Vergleich mit der Thüringer Perinatalstatistik zeigt sich über den gesamten Untersuchungszeitraum für die Kinder mit isoliertem muskulären VSD eine tendenziell höhere Sectionrate (27,7 % versus 23,4 %). Der Unterschied hinsichtlich dieser Rate erscheint in den ersten sechs Jahren des Untersuchungszeitraumes (01.01.2001–31.12.2006) größer (27,3 % versus 21,5 %) als in den sechs Jahren danach (01.01.2007–31.12.2012) mit 28,3 % versus 25,2 %, s. Abb. 21. Mit 1,5 % liegt die Rate der vaginal-operativen Entbindungen bei Kindern mit muskulärem VSD niedriger versus 4,5 % vaginal-

operativer Entbindungen nach Thüringer Perinatalstatistik im gleichen Zeitraum, s. Abb. 22. Die Spontangeburtsrate ist in beiden Gruppen vergleichbar hoch mit 70,8 % (Kinder mit VSD) und 72,1 % (Thüringer Perinatalstatistik). Für keinen Geburtsmodus ist der Unterschied statistisch signifikant. Ebenso ist der höhere prozentuale Anteil der primären Sectiones mit 58 % in der VSD-Gruppe versus 50 % nach Perinatalstatistik nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

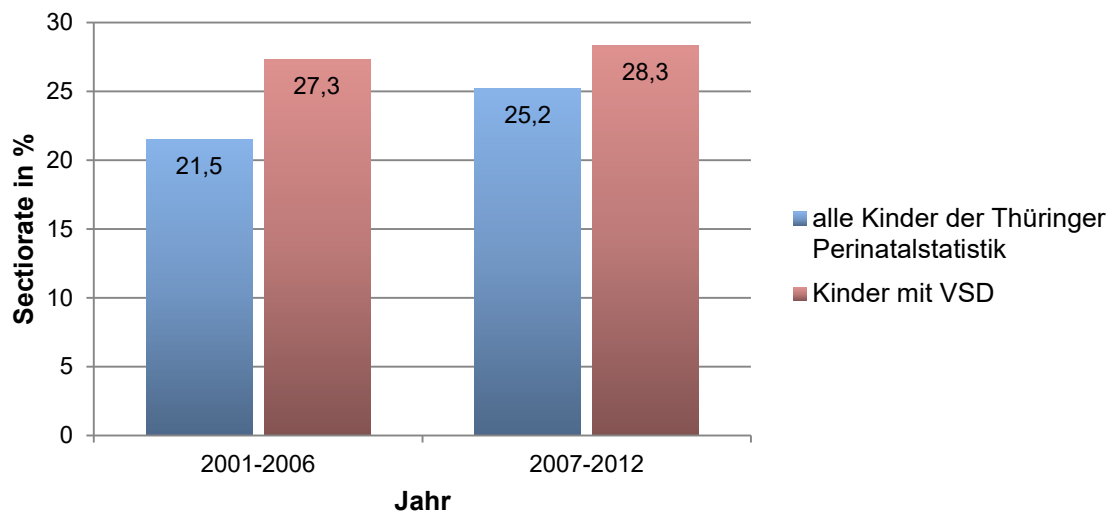


Abb. 21. Unterschiedliche Rate an Sectiones caesareae bei Kindern mit und ohne pränatal diagnostiziertem isolierten muskulären VSD.

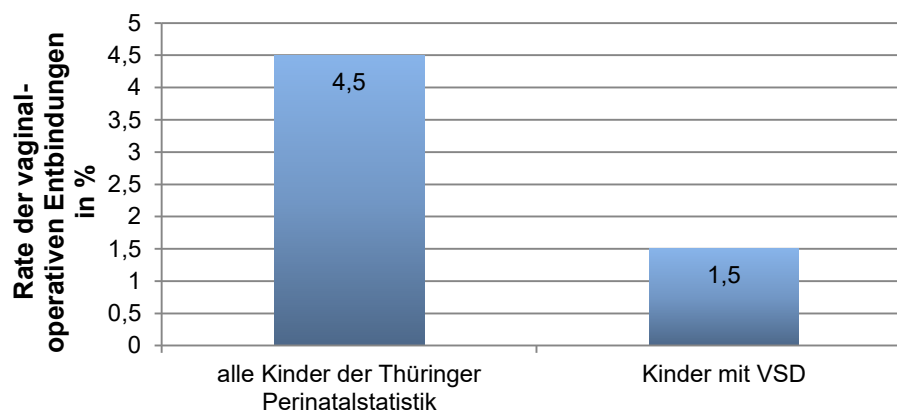


Abb. 22. Vergleich der Rate vaginal-operativer Entbindungen im gesamten Untersuchungszeitraum (01.01.2001–31.12.2012).

## 6.6 Postnatales Outcome

### 6.6.1 Postnatale Azidose

Bei zwei von 122 untersuchten Kindern (1,6 %) mit muskulärem VSD, deren Geburts-pH-Wert ermittelt werden konnte, lag postnatal eine Azidose (pH-Wert < 7,1) vor. Im Kollektiv aller Kinder, die in Thüringer Kliniken im Untersuchungszeitraum das Licht der Welt erblickten, lag laut Thüringer Perinatalstatistik der Mittelwert bei 1,5 %.

Somit ergeben sich vergleichbare Werte hinsichtlich der Azidosehäufigkeit bei Kindern mit isoliertem muskulärem VSD und allen in der Thüringer Perinatalstatistik erfassten Kindern.

### 6.6.2 Postnatale Komplikationen und zusätzliche Diagnosen

Informationen hinsichtlich des postnatalen Verlaufs konnten von 137 Kindern erhoben werden. Vier Kinder erlitten schwere Komplikationen, diese werden im Folgenden beschrieben:

Fall 1: Eine Geminigravidität mit einem betroffenen Feten wurde wegen unaufhaltsamer Wehentätigkeit und vorzeitigem Blasensprung per sekundärer Sectio in der 29. SSW beendet. Postnatal entwickelte das Kind ein Atemnotsyndrom, eine Anämie und Hyperbilirubinämie.

Fall 2: Nach unauffälliger Spontangeburt kam am achten Lebenstag es zur Verschlechterung des kindlichen Zustands. Es folgte die Verlegung ins Kinderherzzentrum, wo sich sonografisch eine Aortendisektion und ISTA zeigten. Es erfolgte die operative Korrektur inkl. operativem Verschluss des VSD.

Fall 3: Nach sekundärer Sectio wegen Geburtsstillstand in der 39. SSW und postnatal vorerst unauffälligem Verlauf trat am 13. Lebenstag eine kurzzeitige Zyanose des Kindes auf, deren Ursache nicht festgestellt werden konnte. Das Kind erholte sich ohne Therapie. Dies war ein einmaliges Ereignis.

Fall 4: Ein am Termin spontan geborenes Kind mit einem Geburts-Nabelarterien-pH-Wert von 7,09 entwickelte ein Atemnotsyndrom.

In drei weiteren Fällen wurde von leichten Anpassungsstörungen berichtet und vier Kinder wurden wegen einer Hyperbilirubinämie behandelt.

Postnatale Echokardiografiebefunde konnten von 120 Kindern ermittelt werden, 17 Kinder erhielten keine Echokardiografie, in 48 Fällen lagen keine Informationen über die Durchführung oder deren Ergebnis vor. In 80 von 120 Fällen zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten im Rahmen der Echokardiografie, d. h. die Kinder zeigten einen muskulären VSD oder einen komplett unauffälligen Befund. Bei 40 Kindern erbrachte die neonatale Echokardiografie eine zusätzliche Diagnose, wobei es sich durchweg um pränatal nicht oder schwer zu diagnostizierende und postnatal in 39 Fällen nicht schwerwiegende Befunde, wie ASD II, PFO, TI I°, PDA und PI I° handelte. Nur in einem Fall zeigten sich mit Aortendissektion und ISTA schwerwiegendere Auffälligkeiten, die aber ebenfalls nur begrenzt pränatal diagnostizierbar sind.

Tabelle 2. Zusätzliche postnatal sonografisch diagnostizierte Befunde.

	Anzahl Diagnosen (bei insg. 40 Kindern)
Vorhofseptumdefekt (ASD I)	1
Vorhofseptumdefekt (ASD II)	12
Persistierendes Foramen ovale (PFO)	17
Trikuspidalklappeninsuffizienz I° (TI I°)	8
Persistierender Ductus arteriosus (PDA)	2
Pulmonalklappeninsuffizienz I° (PI I°)	1
Leichte valvuläre Pulmonalstenose	2
Aortendissektion und ISTA	1

### 6.6.3 Geburtsgewicht

Die Geburtsgewichte der Kinder mit isoliertem muskulären VSD wurden in Abhängigkeit von Schwangerschaftswoche und Geschlecht entsprechend den Normkurven nach Voigt et al. 1996 in Perzentilen umgerechnet, womit Vergleichbarkeit untereinander gegeben ist. Das Geburtsgewicht war in 133 Fällen bekannt, sechs Kinder (4,5 %) hatten ein Geburtsgewicht unter der fünften Perzentile und fünf (3,8 %) über der 95. Perzentile nach Voigt. Somit sind Kinder

mit isoliertem muskulären VSD nicht häufiger zu klein oder zu groß für das Schwangerschaftsalter bei Geburt. In der Verteilung über den gesamten Perzentilenbereich zeigt sich eine leichte Linksverschiebung, d. h. zugunsten der niedrigeren Geburtsgewichte, s. Abb. 23. 55,6 % der Kinder haben ein Geburtsgewicht kleiner oder gleich der 50. Perzentile nach Voigt et al. 1996.

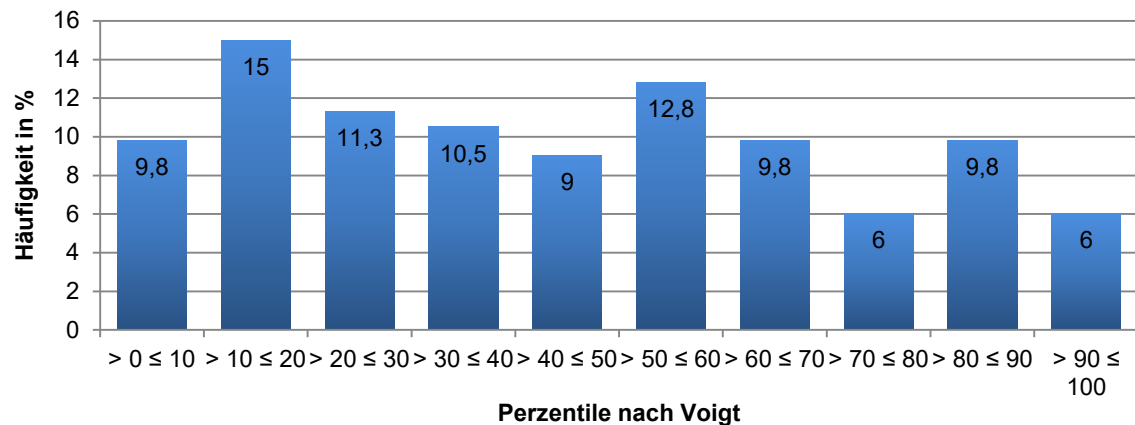


Abb. 23. Häufigkeit (in %) der relativen Geburtsgewichte.

## 6.7 Spontanverschlussrate

Von 185 Feten mit isoliertem muskulären VSD sind 120 postnatale Echokardiografiebefunde vorliegend, die Untersuchungen erfolgten in der Neonatalperiode (bis 28. Lebenstag). Bei 31 dieser 120 Kinder (25,8 %) war der VSD zu diesem Zeitpunkt verschlossen. In weiteren fünf Fällen konnte schon im Rahmen pränataler Kontrollechokardiografien kein VSD mehr nachgewiesen werden, somit ist von einem Spontanverschluss intrauterin auszugehen, ein postnatales Echo wurde in diesen fünf Fällen nicht durchgeführt. Insgesamt kam es bei 36 von 125 Kindern prä- oder peripartal zum Spontanverschluss, dies entspricht 28,8 %. Zum Zeitpunkt der postnatalen Echokardiografie wurde bei 89 Kindern der pränatal diagnostizierte muskuläre VSD dargestellt. 35 dieser Kinder konnten im ersten Lebensjahr nachbeobachtet werden mit folgenden Ergebnissen: zwei Kinder erhielten einen operativen Verschluss des VSD im ersten Lebensjahr, bei 21 (63,6 %) der verbleibenden 33 Kinder wurde im Laufe des ersten Lebensjahres ein Spontanverschluss des VSD diagnostiziert. Zusammengefasst verschlossen sich in 57 von 71 (80,3 %) beobachteten Fällen



die pränatal diagnostizierten isolierten muskulären VSD bis zum ersten Geburtstag spontan, s. Abb. 24.

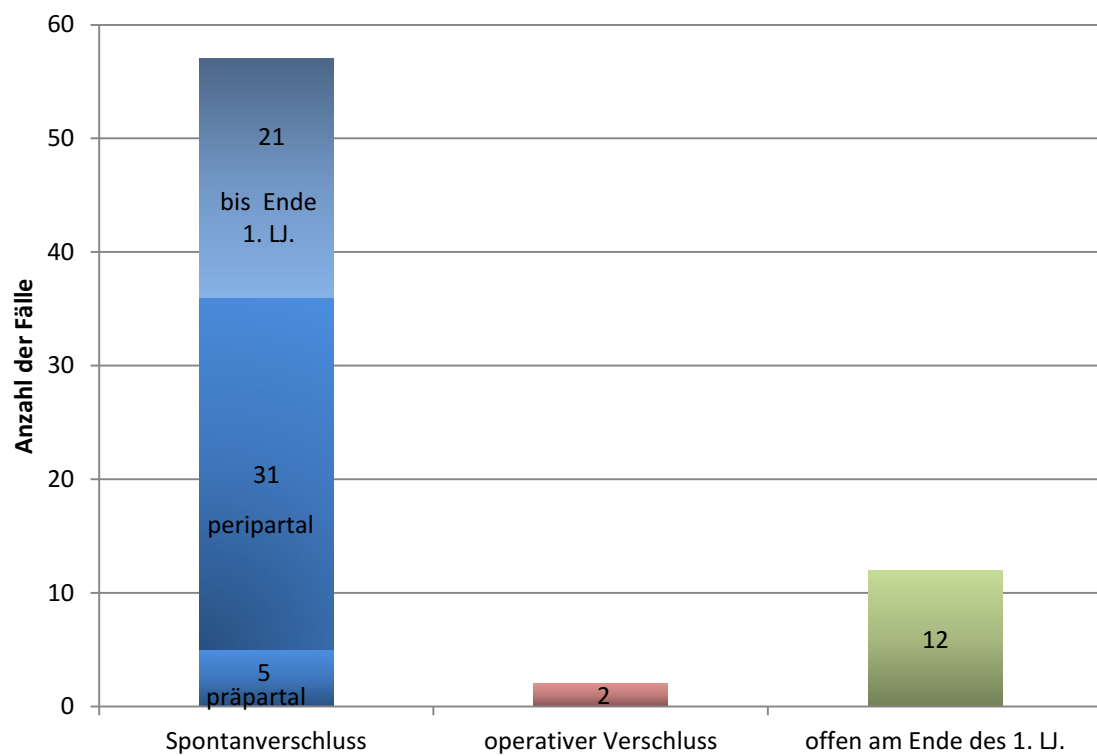


Abb. 24. VSD- Spontanverschlussrate bis Ende des ersten Lebensjahres in absoluten Zahlen.

## 7. Diskussion

Vorangestellt sei eine kritische Betrachtung der Gruppe der untersuchten Patientinnen: Die Durchführung einer fetalen Echokardiografie nach Qualitätsanforderungen der DEGUM (Chaoui et al. 2008) erfolgte im Rahmen des Screenings im zweiten Trimenon auch ohne spezielle Indikation für die Untersuchung des fetalen Herzens. Mütterliche Angst oder Sorgen und Wunsch der Patientinnen bei unauffälligen Schwangerschaften ohne Risiken waren nicht selten Indikation zur Feindiagnostik. Andererseits ist eine gewisse Selektion nicht auszuschließen, denn die Überweisung zur weiterführenden sonografischen Diagnostik erfolgte ebenso bei V. a. Herzfehler des Feten, bei angeborenen Herzfehlern in der Familienanamnese und bei mütterlichem Alter > 35 Jahre.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung über einen Zeitraum von zwölf Jahren. Insbesondere aus den ersten Jahren des Untersuchungszeitraumes konnten nicht alle Daten vollständig erhoben werden.

### 7.1 Prävalenz isolierter muskulärer VSD und Einflussgrößen

Die nachgewiesene Prävalenz für Herzfehler erscheint mit 45 von 1000 Feten relativ hoch, liegt jedoch im Bereich der großen Schwankungsbreite der in der Literatur angegebenen Werte. So berichteten Hoffmann et al. 2002 nach Vergleich von 62 Studien über Werte zwischen vier und 50 pro 1000 Lebendgeborenen und kamen u. a. zu folgendem Schluss: Die Prävalenz für angeborene Herzfehler steht im Verhältnis zur relativen Zahl der diagnostizierten VSD als häufigstem angeborenen Herzfehler. Denn komplexe Herzfehler werden spätestens postnatal klinisch auffällig und entgehen so nicht der Statistik, anders bei sich spontan verschließenden Defekten und/oder klinisch oft nicht auffälligen Herzfehlern (z. B. ARSA), die sich leicht der Erfassung entziehen können, wenn keine gezielte Diagnostik erfolgt. Somit führt die gezielte Diagnostik auch kleiner Herzfehler zu höheren Prävalenzen als die Erfassung nur klinisch auffälliger Kinder. Dies lässt sich auf die pränatale Periode übertragen, wobei pränatal mehr Herzfehler, als postnatal zu erwarten sind, durch IUFT, insbesondere bei schweren Herzfehlern, assoziierten fetalen Anomalien und Aneuploidien (Chaoui

et al. 1999) oder häufiger bei Ventrikelseptumdefekten durch Spontanverschluss (Gomez et al. 2014, Axt-Flidner et al. 2006). Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass mit Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten die Wahrscheinlichkeit der Aufdeckung von Herzfehlern steigt und sich daraus eine höhere Prävalenz ergibt (Hoffmann et al. 2002, van de Linde 2011). Die von uns gefundene relativ hohe Prävalenz lässt sich möglicherweise auf ein selektiertes Patientinnenkollektiv zurückführen. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit fanden nur Gomez et al. 2014 mit 92 von 1000 Feten eine noch höhere Prävalenz pränatal diagnostizierter Herzfehler. Hierbei hatten alle untersuchten Schwangeren ein hohes Risiko für angeborene Herzfehler ihrer Feten.

In unserem untersuchten Kollektiv beträgt der Anteil der Feten mit einem VSD unter allen Feten mit Herzfehler 45 %, wobei auch dieser Wert im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen liegt (25 % bei Gomez et al. 2014 und 49 % bei Erol et al. 2014). Das ist am ehesten wie oben beschrieben mit einer gezielten Diagnostik und guter technischer Ausstattung zu begründen.

Eine Metaanalyse von van de Linde et al. 2011 fasst 114 Studien zusammen und zeigt insbesondere durch die Entwicklung der Echokardiografie einen Anstieg der Prävalenz angeborener Herzfehler von 1930 bis 1995. Für die Zeit bis einschließlich 2010 wird eine Stabilisierung der angegebenen Werte festgestellt. In der vorliegenden Arbeit ist über den Untersuchungszeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2012 weiterhin ein steigender Trend hinsichtlich der Häufigkeit der Diagnose von VSD bei stabilen Untersuchungszahlen zu verzeichnen. Mögliche Einflussfaktoren sind neben der stetigen Verbesserung der Technik der eingesetzten Ultraschallgeräte sowie der Weiterentwicklung und Umsetzung von Qualitätsanforderungen das steigende Alter der Schwangeren, Zunahme der Zahl der werdenden Mütter mit Gestationsdiabetes und eventuell Umweltfaktoren (Jenkins et al. 2007).

Das Verhältnis perimembranöser zu muskulären VSD ist mit 51 perimembranösen (21,6 %) und 185 (78,4 %) muskulären VSD, deutlich zugunsten Letztgenannter verschoben. In vergleichbaren Untersuchungen von Axt-Flidner et al. 2006 und Gomez et al. 2014 zeigt sich ebenfalls ein deutliches Ungleichgewicht im Verhältnis von 87–90 % muskulären gegenüber 10–13 %

perimembranösen VSD. Als ein Grund für die höhere Rate an muskulären VSD bei Gomez et al. 2014 im Vergleich zu den vorliegenden Zahlen, kann das höhere mittlere Schwangerschaftsalter von 30 SSW zum Zeitpunkt der Diagnostik (in unserem Kollektiv im Mittel 20 SSW) angenommen werden. Denn perimembranöse VSD haben intrauterin eine höhere Verschlussstendenz und könnten zum späteren Untersuchungszeitraum schon verschlossen gewesen sein (Gomez et al. 2014, Moe et al. 1987, Lin et al. 2001). Andererseits ergaben postnatale Untersuchungen eine deutlich höhere Prävalenz für perimembranöse als muskuläre VSD (Moe et al. 1987, Birk & Silverman 2003, Lin et al. 2001, Garne et al. 2006). Vermutlich liegt die Ursache zum einen in der hohen postnatalen Spontanverschlussrate muskulärer VSD, sodass diese in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt nach der Geburt bzw. im Laufe des ersten Lebensjahres nicht mehr gesehen werden. Zum anderen führen bessere Sichtverhältnisse, durch fehlende mütterliche Bauchdecken, günstige Kindslage und aufgrund unterschiedlicher Druckverhältnisse beider Ventrikel unidirektional gerichtete Shunts, wahrscheinlich zur erleichterten Diagnostik insbesondere perimembranöser VSD postnatal.

Die Betrachtung der Geschlechtsverteilung in unserem untersuchten Kollektiv ergibt mit 58,5 % zu 41,5 % deutlich mehr betroffene weibliche Feten. Ebenfalls mehr Mädchen als Knaben in postnatalen Untersuchungen wurden von Lin et al. 2001 (54 %) und Roguin et al. 1995 (55 %) nachgewiesen. Bei Gabriel et al. 2002 und Turner et al. 2002 zeigte sich ein nur minimaler Unterschied bezüglich der Verteilung auf die Geschlechter. Und Garne et al. 2006 fanden häufiger betroffene Knaben. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden in den zuvor genannten Neugeborene und nicht Feten untersucht. Dies führt zur Vermutung, dass Mädchen intrauterin häufiger isolierte muskuläre VSD aufweisen, die wie oben beschrieben sich oft postnatal rasch verschließen und somit insbesondere bei späteren Untersuchungen nicht mehr nachweisbar sind oder sich durch mangelnde klinische Symptomatik der Diagnostik entziehen.

Neben dem Zeitpunkt der Untersuchung (pränatal, unmittelbar postnatal, im Laufe des ersten Lebensjahres), der Selektion des Patientinnenkollektivs, der technischen Ausstattung und der Erfahrung des Untersuchers haben maternale Faktoren einen Einfluss auf die erhaltene Prävalenz isolierter muskulärer VSD.

Mit steigendem maternalen BMI, insbesondere bei Adipositas, erhöht sich das Risiko kindlicher Fehlbildungen inkl. Septumdefekte (Krafczyk 2009, Cerdergen et al. 2003, Zozzaro-Smith et al. 2014). Pränatal waren betroffene Schwangere in unserer Untersuchung nicht häufiger adipös als nicht betroffene Schwangere. Der höheren Wahrscheinlichkeit für strukturelle fetale Anomalien bei adipösen Müttern stehen limitierte diagnostische Möglichkeiten gegenüber. Adipöse Bauchdecken schränken die Diagnostik fetaler Anomalien ein (Hendler et al. 2004, Zozzaro-Smith et al. 2014). Dies ist im Besonderen bei kleinen Defekten, wie Ventrikelseptumdefekten, die teilweise zwei Millimeter und kleiner sind, gut nachvollziehbar. Wahrscheinlich wurden im Rahmen der Untersuchung in der Gemeinschaftspraxis bei einigen adipösen Patientinnen kleine fetale isolierte muskuläre VSD nicht diagnostiziert. Dass die Schere zwischen erhöhtem Risiko für strukturelle Anomalien einerseits und begrenzten diagnostischen Möglichkeiten andererseits weiter auseinandergeht, bleibt zu befürchten, verbesserte Technologien in der Ultraschalldiagnostik werden der raschen Ausbreitung der Adipositas nicht so schnell entgegenreten können. Es wird angenommen, dass die weltweit steigende Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahrzehnten ihren Trend fortsetzt. Bei aktuell einem Anteil von ca. 20 % der Bevölkerung in den meisten Ländern, wird für die OECD- Staaten ein Anteil von knapp einem Drittel in den nächsten fünf bis zehn Jahren erwartet (Zozzero-Smith et al. 2014). Wichtig ist die Aufklärung der werdenden Mutter über die Problematik des einerseits höheren Risikos von Anomalien und deren niedrigere Entdeckungsrate bei vorliegender Adipositas. Auch die Entscheidung, ob ein Softmarker als isoliert auftretend zu bewerten ist, obwohl weitere Marker/Anomalien wie muskuläre VSD ggf. gar nicht sicher ausgeschlossen werden können, muss bedacht werden. Die Frage, ob betroffenen Schwangeren, insbesondere bei Adipositas permagna grundsätzlich eine diagnostische Punktion angeboten werden sollte, bleibt zu diskutieren. Der erschwerten sonografischen Diagnostik und geringerer Wahrscheinlichkeit eines verwertbaren Ergebnisses im Rahmen der non-invasiven Pränataldiagnostik bei adipösen Patientinnen steht eine höhere Komplikationsrate der CVS und AC bei extrem adipösen Patientinnen gegenüber (Zozzero-Smith et al. 2014).

Allgemein bekannt ist, dass Frauen zunehmend später Kinder bekommen, die Ursachen sind vielschichtig. Höheres maternales Alters geht mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen und Herzfehlern einher (Pavlicek et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ebenso, dass die werdenden Mütter von Feten mit muskulärem VSD nicht deutlich, aber signifikant älter sind, als alle untersuchten Schwangeren in der Gemeinschaftspraxis im gleichen Zeitraum.

## 7.2. Assoziation isolierter muskulärer VSD mit chromosomalen Anomalien

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit erfolgte in über der Hälfte der 185 Fälle (55,7 %) mit isoliertem muskulärem VSD eine invasive Pränataldiagnostik, größtenteils (in 83,5 %) war der VSD die alleinige Indikation zur Punktion. In 17 weiteren Fällen lag neben dem isolierten muskulären VSD das Alter der Schwangeren bei mindestens 35 Jahren, im Ergebnis mit einem Fall einer chromosomalen Veränderung in Form eines Klinefelter-Syndroms (47, XXY). Bei zusätzlich 63 postnatal klinisch unauffälligen Kindern ergibt sich eine Assoziation von numerischen Chromosomenstörungen und isoliertem muskulärem VSD von 0,6 %. Diese liegt nur unwesentlich über der in der Normalbevölkerung zu erwartenden Häufigkeit für das Auftreten von Chromosomenanomalien von 0,2 % bis 0,5 % (Hoffmann & Christianson 1978, Sohn et al. 2003, Buselmaier & Tariverdian 2007). Diese Zahlen beziehen sich allerdings auf Lebendgeborene und nicht Feten. Pränatal ist häufiger mit chromosomalen Anomalien zu rechnen (Choui et al. 1999). Des Weiteren ist zu beachten, dass in den genannten Untersuchungen Kinder klinisch postnatal begutachtet wurden, um Hinweise auf genetische Störungen zu finden. Ein Klinefelter-Syndrom wird durchschnittlich um das 14. Lebensjahr diagnostiziert und entgeht somit der klinischen Untersuchung Neugeborener (Kunze 2010). Ein Fall einer Trisomie oder Monosomie oder anderer schwerer chromosomaler Veränderung ist in unserer Untersuchung nicht aufgetreten. Zu einem vergleichbaren Ergebnis mit keinem Fall einer chromosomalen Anomalie bei isoliertem muskulärem VSD kamen Gomez et al. 2014, sowie Erol et al. 2014. Von Shen et al. 2014, wo kein Fetus mit isoliertem VSD (perimembranös oder muskulär) von einer Trisomie 21 betroffen war, wurde gefolgert, dass die Wahrscheinlichkeit dieser chromosomalen Anomalie bei

pränatal diagnostizierten isolierten VSD (inkl. Ausschluss von Softmarkern) maximal 3 % beträgt. Die vorliegende Arbeit mit der größten Fallzahl bestätigt die Ergebnisse der Arbeiten von Gomez et al. 2014 und Erol et al. 2014, ein pränatal diagnostizierter isolierter muskulärer VSD geht mit keinem deutlich höheren Risiko für grobstrukturelle Chromosomenanomalien einher, als für die gesamte Bevölkerung zu erwarten ist.

In allen anderen früheren Untersuchungen, z. B. von Axt-Fliedner et al. 2006, Paladini et al. 1993, Choui et al. 1999, Du et al. 2013, mit teilweise hoher Assoziation von VSD bzw. allgemein Herzfehlern mit Chromosomenanomalien erfolgte weder eine Unterscheidung in perimembranös oder muskulär noch ein Ausschluss extra- oder intrakardialer Anomalien. Dadurch wird noch einmal deutlich, dass nur das isolierte Auftreten eines muskulären Ventrikelseptumdefektes mit keinem erhöhten Risiko für Chromosomenstörungen einhergeht. Eine Übertragung auf VSD allgemein oder VSD mit weiteren diagnostizierten Auffälligkeiten ist nicht möglich. Ein komplettes Screening des Feten auf Fehlbildungen und Softmarker sowie die sorgfältige Echokardiografie nach Anforderungen der DEGUM sind notwendig, um nicht zusätzliche Anomalien zu übersehen (Choui et al. 2008). Ergeben sich jeweils unauffällige Befunde, bis auf den muskulären VSD, kann von einem isolierten muskulären VSD gesprochen werden.

Es ist die Frage zu diskutieren, ob es sinnvoll ist, einer Schwangeren die diagnostische Punktion bei Vorliegen eines fetalen isolierten muskulären VSD zu empfehlen. Bei Diagnose eines Herzfehlers sollte die Karyotypisierung folgen, so die Empfehlung früherer Untersuchungen (Paladini et al. 1993, Axt-Fliedner et al. 2006, Choui et al. 1999). Das eingriffsbedingte Risiko für Komplikationen ist gering und wird aktuell mit 0,3 % für die Amniozentese nach der 15. SSW angegeben (Kozlowski 2012). Demgegenüber konnte in aktuellen Untersuchungen inkl. der vorliegenden ein erhöhtes Risiko für chromosomale Veränderungen bei Vorliegen eines solchen Defektes nicht aufgezeigt werden, was eine dringliche Empfehlung zur Karyotypisierung nicht rechtfertigt, ausgenommen sonstiger Indikationen zur Karyotypisierung (Alter  $\geq$  35 Jahre, Z. n. Geburt eines Kindes mit Chromosomenstörung etc.). Zu beachten ist, dass hier keine Aussage hinsichtlich der Kombination mit Mikrodeletionen

oder -duplikationen getroffen werden kann, da diese Möglichkeit der genetischen Diagnostik nicht im gesamten Untersuchungszeitraum zur Verfügung stand.

Die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung bei Vorliegen einer Kombination multipler Anomalien ist deutlich erhöht (Axt-Fliedner et al. 2006, Du et al. 2013). Die Diagnose eines Softmarkers, wie ein hyperechogener Fokus im Herzen oder eine Plexuszyste, geht bei isoliertem Auftreten nicht mit einem erhöhten Risiko für chromosomale Anomalien einher, im Gegensatz zum kombinierten Vorkommen multipler Softmarker, was sehr wohl mit einer Risikoerhöhung verbunden ist (Ebrashy et al. 2015, Ahman et al. 2014). Da in unser Untersuchungskollektiv nur Feten mit isoliertem muskulären VSD eingeschlossen wurden – d. h. nach Ausschluss weiterer Auffälligkeiten wie beidseitiger Pyelektasie, Klumpfüßen, flachem Profil, kurzem Nasenbein, beidseitige Plexuszysten, und einer singulären Nabelschnurarterie –, bleibt offen, inwieweit sich das Risiko für Chromosomenstörungen bei Assoziation eines muskulären VSD mit bestimmten Softmarkern oder Auffälligkeiten erhöht. Möglicherweise, das müssen weitere Untersuchungen zeigen, kann der isolierte muskuläre VSD als Softmarker eingestuft werden, der in Kombination mit weiteren Softmarkern mit einem erhöhten Aneuploidierisiko assoziiert ist. Nach Diagnose eines muskulären VSD sollte immer eine komplette systematische Untersuchung des Feten mit Suche nach weiteren Auffälligkeiten, Anomalien oder Softmarkern folgen. Können ebensolche sicher ausgeschlossen werden und liegt sonst keine Indikation zur invasiven Pränataldiagnostik vor, ist die dringliche Empfehlung zur Karyotypisierung nicht gerechtfertigt. Wie oben beschrieben geben Ebrashy et al. 2015 und Ahman et al. 2014 die Empfehlung zur Karyotypisierung, wenn Softmarker kombiniert auftreten, somit ist auch bei einem muskulären VSD plus Softmarker die genetische Diagnostik empfehlenswert, solange das Gegenteil nicht aufgezeigt ist.

### 7.3 Peri- und postnatales Outcome

Der Anteil der Spontangeburt ist in beiden Gruppen, Kinder mit muskulärem VSD und alle, in der Thüringer Perinatalstatistik erfassten Kinder vergleichbar hoch, bei prozentual weniger vaginal-operativen Entbindungen (Forceps oder VE)



und tendenziell mehr Sectiones in der Gruppe der von einem muskulären VSD betroffenen Kinder. Unter den durchgeführten Sectiones ist das Verhältnis primärer zu sekundärer Sectio in der Thüringer Perinatalstatistik ca. 50:50, in unserem untersuchten Kollektiv 63:37. Somit besteht evtl. eine Tendenz hin zur primären Sectio bei pränatal diagnostiziertem isolierten muskulären VSD. Zu vermuten ist, auch aufgrund persönlicher Erfahrungen, dass der VSD von den werdenden Müttern und betreuenden Ärzten als Risikofaktor für die Geburt angesehen und großzügiger die Indikation zur primären Sectio gestellt wird. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant; ursächlich könnte die geringe Fallzahl von nur 38 Sectiones sein. Im Zeitraum mit thüringenweit niedrigerer Sectioquote ist der Unterschied zwischen der bei Betroffenen und aller Thüringer Kinder etwas ausgeprägter (27,5 % versus 21,5 %), als im Zeitraum mit insgesamt höherer Sectiorate. Am ehesten ist anzunehmen, dass der muskuläre VSD als Indikation für die Sectio eine annähernd gleichbleibende Rolle spielt, während heutzutage häufiger andere Indikationen zur Sectio führen wie höheres Alter der Schwangeren, öfter Z. n. Sectio, Wunsch etc. (Voigt et al. 2015, Huber und Seelbach-Göbel 2013, Hickl 2002, AWMF-Leitlinie 2010).

Niedrig ist die Rate an vaginal-operativen Entbindungen mit 1,5 %. Bei parallel prozentual höherer Sectiorate ist als Ursache zu vermuten, dass auch hierbei das Empfinden des Geburtshelfers mit Vorliegen eines VSD großzügiger die Sectio zu indizieren, als die vaginal operative Entbindung anzustreben, eine Rolle spielt. Im Ergebnis wenige vaginal-operative Entbindungen zu erzielen ist erstrebenswert, allerdings sollte die Sectiorate bei isoliertem muskulären VSD nicht überdurchschnittlich hoch liegen, da dieser keine Indikation zur Sectio darstellt.

Die Inzidenz der Frühgeburt, definiert als Geburt vor vollendeter 37. SSW, liegt in Westeuropa bei ca. 7 % (Kainer 2006). Laut Thüringer Perinatalstatistik zeigt sich von 2001 bis 2012 ein ähnlich hoher Anteil Frühgeborener von durchschnittlich 7,7 %. Kinder mit angeborenen Herzfehlern werden häufiger als Frühchen geboren (Riede et al. 2009, Lindinger et al. 2010). Im Gegensatz hierzu wurden die von uns untersuchten Kinder mit muskulärem VSD ohne weitere Anomalien in 5,8 % und somit nicht häufiger, vor 37 + 0 SSW geboren. Die Aussage von Riede et al. 2009 trifft somit nicht auf Feten bzw. Kinder mit isoliertem muskulären VSD

zu. Vermutlich gehen schwere Herzfehler gegebenenfalls mit zusätzlichen Fehlbildungen, mit einem höheren Frühgeburtsrisiko einher. Andererseits fanden Moe et al. 1987, Hoffmann et al. 1978 und Roguin et al. 1995 bei Frühgeborenen somit postnatal, eine erhöhte VSD-Prävalenz. Ursächlich hierfür ist möglicherweise einerseits evtl. ein noch nicht erfolgter Spontanverschluss, andererseits die intensive sonografische Diagnostik bei Frühchen, wodurch kleine VSD häufiger entdeckt werden. Somit treten Ventrikelseptumdefekte wohl häufiger bei Frühgeborenen auf (Moe et al. 1987, Hoffmann et al. 1978, Roguin et al. 1995), jedoch konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass Kinder mit pränatal diagnostiziertem isolierten muskulären VSD häufiger vor der 37. SSW geboren werden.

Ebenso konnte im Vergleich zur Thüringer Perinatalstatistik keine Häufung von peripartalen Azidosen bei Kindern mit dem genannten Defekt festgestellt werden. Somit ergeben sich hinsichtlich der peripartalen Überwachung im Kreißsaal keine Besonderheiten, auch stellt der isolierte muskuläre VSD keine Indikation zur primären Sectio dar.

Kinder mit angeborenen Herzfehlern sind bei Geburt und auch später meist leichter als gesunde Kinder (Lindinger et al. 2010). Ob dies auch für Neugeborene mit isoliertem muskulären VSD zu erwarten ist, haben wir untersucht. Im Vergleich mit den von Voigt et al. 1996 ermittelten und für ganz Deutschland repräsentativen Werte der Geburtsgewichte Neugeborener konnte kein Unterschied hinsichtlich der Verteilung über und unter der 95. bzw. fünften Perzentile bei Kindern mit isoliertem muskulären VSD gefunden werden, was einer Normalverteilung entspricht. Nur eine leichte Linksschiefelage hin zu niedrigeren Geburtsgewichten ist zu verzeichnen. Gründe hierfür lassen sich nur vermuten, ein Grund ist wohl die niedrige Fallzahl von 133 Kindern. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die untersuchten Schwangeren mit niedrigerem BMI im Vergleich zum Praxisdurchschnitt eine geringere Wahrscheinlichkeit für hohe Geburtsgewichte ihrer Kinder haben. Auch die tragezeitbedingte Linksschiefe, wie bei Voigt et al. 1996 beschrieben ist eine mögliche Erklärung.

Nach der Geburt zeigte der Großteil der Neugeborenen eine unauffällige Anpassung. Therapiebedürftige schwere Krankheitsbilder traten in drei Fällen

postnatal auf (Aortendissektion und ISTA, zwei Fälle von Atemnotsyndromen, davon ein Frühchen mit 29 SSW); ein kausaler Zusammenhang mit dem muskulären VSD ist nicht anzunehmen. Ein Fall einer kindlichen Zyanose, die zeitlich sehr begrenzt auftrat und keinerlei Therapie bedarf, wurde nicht als schwere Komplikation eingestuft, ebenso die Fälle mit Hyperbilirubinämie, die zwar behandlungsbedürftig, aber nicht gravierend sind. Als Ursache kann auch hierfür der VSD nicht angesehen werden. In 119 von 120 postnatal durchgeführten Echokardiografien zeigten sich keine zusätzlichen ernstesten kardialen oder extrakardialen Anomalien. Der pränatale sonografische Ausschluss weiterer, diagnostizierbarer Anomalien, neben dem VSD, kann somit bei systematischer Untersuchung als verlässlich eingestuft werden. Nicht schwerwiegende, teilweise aber kontrollbedürftige Befunde wurden bei 39 Kindern postnatal erhoben, hierbei handelt es sich durchweg um pränatal nicht oder schwer zu diagnostizierende Befunde, wie ASD II, PFO, TI I°, PDA und PI I°. Mit fast einem Drittel erscheint der Anteil der Kinder mit zusätzlichen Diagnosen sehr hoch im Gegensatz zur den entsprechenden Angaben in der Literatur, wo in einer vergleichbaren Arbeit von Gomez et al. 2014 nur bei 8 von 211 Kindern kleine Auffälligkeiten neben dem VSD postnatal gefunden wurden. Eventuell liegt die Ursache in sehr genau durchgeführten Echokardiografien mit Dokumentation kleinster Auffälligkeiten. Ebenso könnte ein unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkt Ursache sein, wobei in den von uns untersuchten Fällen, das postnatale Echo in der Regel zwischen dem zweiten und vierten Lebenstag durchgeführt wurde. Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) oder kleines PFO könnten sich zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt verschlossen haben. Aufgrund der hohen Zahl nicht schwerer, doch kontrollbedürftiger postnatal diagnostizierter kardialer Auffälligkeiten, sollte nach der Geburt, in jedem Fall eines isolierten muskulären VSD eine Echokardiografie erfolgen, optimal vor Entlassung aus der Entbindungsklinik. Ein Teil der untersuchten Neugeborenen zeigte echokardiografisch einen komplett unauffälligen Befund, hier ist von einem Spontanverschluss des VSD im Zeitraum zwischen letzter pränataler und postnataler Echokardiografie auszugehen. Eine hohe Spontanverschlusswahrscheinlichkeit neben einer hohen Prävalenz zeigt sich für den isolierten muskulären VSD in aktuellen Untersuchungen, inkl. der vorliegenden. So ist die in unserem Kollektiv gefundene Spontanverschlussrate

der muskulären VSD bis Ende des ersten Lebensjahres von insgesamt 80,3 % mit aktuellen Untersuchungen von Gomez et al. 2014 und Erol et al. 2014 vergleichbar. Ältere Untersuchungen, wie von Moe et al. 1987 ergaben bei niedrigerer VSD-Prävalenz geringere Wahrscheinlichkeiten eines Spontanverschlusses. Die Ursache liegt zum einen im untersuchten Kollektiv: So wurden vor flächendeckender Einführung der Pränataldiagnostik postnatal klinisch auffällige Kinder, etwa solche mit Herzgeräuschen, berücksichtigt, Kinder mit prä- und peripartalem Verschluss entzogen sich der Diagnostik. Des Weiteren steigen mit dem technischen Fortschritt die Diagnosemöglichkeiten kleinster VSD, welche oft nur mittels Farbdoppler zu erkennen sind (Axt-Fliedner et al. 2006). Und je kleiner der VSD, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines Spontanverschlusses (Axt-Fliedner et al. 2006). Eine Unterscheidung hinsichtlich der Größe der VSD erfolgte in unserer Untersuchung nicht. Ein Großteil der muskulären Defekte, ohne die genaue Zahl zu kennen, war im B-Bild nicht darstellbar, wohl aber per Farbdoppler. Der Anteil kleinster, nur mittels Farbdoppler erkennbarer VSD dürfte bei ca. 80 % liegen, wie von Shen et al. 2014 berichtet. Bisher gab es nur wenige Untersuchungen, z. B. von Gomez et al. 2014 und Erol et al. 2014, mit kleinerer Fallzahl, wo einerseits zwischen muskulären und perimembranösen VSD unterschieden wurde und gleichzeitig der Ausschluss weiterer, besonders intrakardialer Anomalien erfolgte, woraus sich ebenfalls hohe Verschlussraten ergaben. Nachvollziehbar ist, dass ein VSD mit hohem Shuntvolumen, wie z. B. im Rahmen einer Fallot-Tetra- bzw. pränatal-Trilogie, mit über dem VSD reitender Aorta und Pulmonalstenose eine geringere Verschluss tendenz aufzeigen muss, als ein isolierter muskulärer VSD. Wie erwähnt zeigen Ventrikelseptumdefekte hohe Spontanverschlussraten, insbesondere bei isoliertem Auftreten (Gomez et al. 2014 und Erol et al. 2014), was mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte. Wie schon Paladini et al. 2000 und auch Erol et al. 2014 vermuteten, ist anzunehmen, dass der Verschluss muskulärer VSD als physiologischer Prozess einzustufen ist, der in manchen Fällen etwas verzögert abläuft und so erst unserer Diagnostik zugänglich wird.

Zusammenfassend zeigt sich, dass bei systematischem Vorgehen die pränatale Sonografie nach aktuellen Qualitätsanforderungen der DEGUM mit hoher

Sicherheit geeignet ist, einen isolierten muskulären VSD zu diagnostizieren. Von erhöhten Risiken für die Geburt, wie erhöhte Frühgeburtenrate, erhöhtes Azidoserisiko, erhöhtes Risiko für eine sekundäre Sectio oder niedriges Geburtsgewicht ist nicht auszugehen. Postnatal ist die Echokardiografie zur Bestätigung des muskulären VSD, zum Nachweis des Spontanverschlusses, zur Diagnostik pränatal nicht feststellbarer Befunde sowie zur Planung der weiteren Betreuung der Kinder empfehlenswert.

## 8 Schlussfolgerungen

Die Schwangerschaft ist für werdende Eltern eine Zeit, in der sie nicht nur mit Vorfreude, sondern auch mit Ängsten und Sorgen um ihr ungeborenes Kind konfrontiert werden. Eine Verstärkung solcher Ängste kann durch die Diagnose fetaler Auffälligkeiten im Rahmen der Pränataldiagnostik bedingt sein. Von besonderer Bedeutung ist daher die Aufklärung, Beratung und Begleitung der betroffenen Eltern bzw. Schwangeren, wofür u. a. Kenntnisse über Prognose, Therapiemöglichkeiten sowie Risiken vergesellschafteter chromosomaler und anderer Anomalien notwendig sind.

Der muskuläre VSD ist der häufigste angeborene Herzfehler. Von großer Bedeutung ist die systematische Untersuchung des Feten zum Ausschluss weiterer Anomalien inkl. Softmarkern. Denn nur der isolierte muskuläre VSD geht mit keinem deutlich höheren Risiko für Aneuploidien einher, als per se zu erwarten ist. Eine Indikation zur genetischen Diagnostik ist somit nicht gegeben, es sei denn andere Indikationen, wie maternales Alter > 35 Jahre, familiäre Chromosomenanomalien, weitere Softmarker etc. liegen vor. Die werdende Mutter sollte hierüber aufgeklärt werden. Adipöse Schwangere müssen ebenso über ihr erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen und erhöhtes Risiko, diese nicht zu entdecken aufgeklärt werden. Die Frage, ob man adipösen Schwangeren grundsätzlich die genetische Diagnostik im Sinne einer Fruchtwasserpunktion anraten sollte, bleibt offen und sollte weiter untersucht und diskutiert werden.

Eine Indikation zur primären Sectio oder von der Norm abweichenden peripartalen Procederes ist allein durch einen isolierten muskulären VSD nicht gegeben, denn Azidosen sind nicht häufiger und die Rate an Spontangeburt ist gleich, auch Geburtsgewichte und Frühgeburtenrate weichen nicht von der Norm ab. Ein postnatales Echo in der Geburtsklinik sollte vor Entlassung erfolgen, pränatal nicht oder schwer zu diagnostizierende Befunde können erhoben und das weitere Vorgehen inkl. Kontrollintervalle festgelegt werden oder bei Diagnose eines Spontanverschlusses die Eltern beruhigt werden.

Isolierte muskuläre VSD zeigen eine hohe Spontanverschlusswahrscheinlichkeit bis Ende des ersten Lebensjahres und gehen mit einem minimalen Risiko für notwendige operative Intervention einher.

Somit ist eine Grundlage geschaffen für die Beratung werdender Eltern, die mit der pränatalen Diagnose eines fetalen isolierten muskulären VSD konfrontiert werden. Einerseits geht der Beratung die systematische sonografische Untersuchung inkl. fetaler Echokardiografie mit Ausschluss zusätzlicher Auffälligkeiten voraus – mit Aufklärung über die Grenzen bei adipösen Schwangeren. Andererseits können die werdenden Eltern mit der Erläuterung beruhigt werden, dass sich weder eine Indikation zur Sectio hieraus ergibt, noch andere geburtshilfliche Probleme wie Frühgeburt, IUGR oder Azidosen bei der Geburt zu erwarten sind und ebenso kein erhöhtes Aneuploidierisiko vorliegt. Auf postnatale Kontroll-Echokardiografien sollte aber nicht verzichtet werden, um zusätzliche Auffälligkeiten frühestmöglich diagnostizieren und gegebenenfalls weiterreichende Konsequenzen daraus ableiten zu können.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Ahman A, Axelsson O, Maras G, Rubertsson C, Sarkadi A, Lindgren P. 2014. Ultrasonographic fetal soft markers in a low-risk population: prevalence, association with trisomies and invasive tests. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 93 (4): 367 - 373.
2. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Faqq NL. 1994. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *Journal of the American College of Cardiology* 23(6): 1452 - 1458.
3. Allan LD, Sharland GK, Chita SK, Lockhart S, Maxwell DJ. 1991. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1: 8 - 11.
4. Alpert BS, Cook DH, Varghese PJ, Rowe RD. 1979. Spontaneous Closure of Small Ventricular Septal Defects: Ten-Year Follow-up. *Pediatrics* 63(2): 204 - 206.
5. Anderson RH, Lenox CC, Zuberbuhler JR. 1984. The morphology of ventricular septal defects. *Perspectives in pediatric pathology* 8(3): 235 - 268.
6. Axt-Flidner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. 2006. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 27: 266 - 273.
7. Bahtiyar M, Dulay A, Weeks B, Friedmann A, Copel J. 2008. Prenatal Course of isolated Muscular Ventricular Septal Defects Diagnosed Only by Color Doppler Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 27: 715 - 720.
8. Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA. 1988. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an



indication for cytogenetic evaluation. American journal of obstetrics and gynecology 159(2): 477 - 481.

9. Birk E, Silverman NH. 2003. Intracardiac shunt malformations. Fetal Cardiology, Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. MD: London and New York: 281 - 288.
10. Buselmaier W, Tariverdian G. 2007. Humangenetik. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 122 - 125.
11. Cedergren MI, Källén BA. 2003. Maternal obesity and infant heart defects. Obesity research 11(9): 1065 - 1071.
12. Chaoui R. 2003. The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 22: 3 - 10.
13. Chaoui R, Abuhamad A. 2010. A Practical Guide to Fetal Echocardiography. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
14. Chaoui R, Heling K, Mielke G, Hofbeck M, Gembruch U. 2008. Qualitätsanforderungen der DEGUM zur Durchführung der fetalen Echokardiografie. Ultraschall in der Medizin 29: 197 - 200.
15. Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, Bierlich A, Bollmann R. 1999. Pränatale Diagnostik von Herzfehlern und assoziierte chromosomale Aberrationen. Ultraschall in der Medizin 20: 177 - 184.
16. Chun Z, Yao-Qiu L, Fu-Kun C, De-Liang H, Zhang-Bin Y, Ling-Mei Q. 2010. LYRM1, a Gene that Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis during Heart Development. Molecules 15: 6974 - 6982.
17. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 2010. Absolute und relative Indikationen zur Sectio caesarea. AWMF 015/054(S1).
18. De Vore GR. 2003. The Role of Fetal Echocardiography in Genetic Sonography. Seminars in Perinatology 27(2): 160 - 172.

19. De Vore GR, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. 1993. Fetal echocardiographie: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 12: 659 - 663.
20. Du L, Xie HN, Li LJ, Zhu YX, Lin MF, Zheng J. 2013. Association between fetal ventricular septal defects and chromosomal abnormalities. [Abstract]. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 48(11): 805 - 809.
21. Du ZD, Roguin N, Barak M, Bihari SG, Ben-Elisha M. 1996. High Prevalence of Muscular Ventricular Septal Defect in Preterm Neonates. *The American Journal of cardiology* 78(10): 1183 - 1185.
22. Ebrashy A, Kurjak A, Adra A, Aliyu LD, Wataganara T, Moreira de Sá RA, Pooh R, Sen C, Stanojevic M. 2015. Controversial ultrasound findings in mid trimester pregnancy. Evidence based approach. *Journal of prenatal medicine* 10: 1 - 7.
23. Edler I, Lindström K. 2004. The history of echocardiography. *Ultrasound in medicine and biology* 30: 1565 - 644.
24. Erol O, Şevket O, Keskin S, Yazicioğlu HF, Gül A. 2014. Natural history of prenatal isolated muscular ventricular septal defects. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 15(2): 96 - 99.
25. Feneis H. 1988. *Anatomisches Bildwörterbuch der internationalen Nomenklatur*. 6. Auflage. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 184 - 191.
26. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. 1989. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *The Journal of pediatrics* 114(1): 79 - 86.
27. Ferencz C, Rubin DJ, Loffredo AC, Magee AC. 1993. Epidemiology of congenital heart disease: The Baltimore-Washington Infant Study 1981-89. In *Perspectives in Paediatric Cardiology* 4. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company: 257 - 269.

28. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. 1985. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. *American Journal of Epidemiology* 121: 31 - 36.
29. Ferner H, Staubesand J, Hrsg. 1982. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. Band 2. 18. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberger.
30. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. 2002. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *Journal of the American College of Cardiology* 39(6): 1066 - 1071.
31. Galindo A, Herraiz I, Escribano D, Lora D, Melchor JC, de la Cruz J. 2011. Prenatal detection of congenital heart defects: a survey on clinical practice in Spain. *Fetal Diagnosis and Therapy* 29: 287 - 295.
32. Garne E. 2006. Atrial and ventricular septal defects – epidemiology and spontaneous closure. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 19(5): 271 - 276.
33. Gembruch U, Bald R, Redal DA, Hansmann M. 1991. Shunt patterns of fetal ventricular septal defects. *Ultrasound in obstetrics* 1: 82.
34. Gomez O, Martinez J, Olivella A, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, Barttrons J, Puerto B, Gratacos E. 2014. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 43: 11 - 13.
35. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Wolfe HM, Sokol RJ, Sorokin Y. 2004. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 28(12): 1607 - 1611.

36. Hickl EJ. 2002. Wandlungen in der Kaiserschnittindikation. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 42(1): 15 - 18.
37. Hoffmann JI, Christianson R. 1978. Congenital heart disease in a cohort of 19.502 birth with long-term follow-up. The American journal of cardiology 42(4): 641 - 7.
38. Hoffmann JI, Kaplan S. 2002. The Incidence of Congenital Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology 39(12): 1890 - 1900.
39. Huber G, Seelbach-Göbel B. 2013. Die Rolle des ärztlichen Beratungsgespräches für den Entbindungsmodus. Frauenarzt 54(5): 446 - 452.
40. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels S, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. 2007. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 115: 2995 - 3014.
41. Kainer F, Schleußner E. 2006. Frühgeburtlichkeit. In: Facharzt Geburtsmedizin. 1. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer – Verlag, 840 - 866.
42. Kozłowski P. 2012. Ersttrimester-Screening, direkte und indirekte Diagnostik [Vortrag]. Sylter Fortbildungstage Frauenheilkunde und Geburtshilfe.
43. Krafczyk B. 2009. Maternale und fetale/neonatale Risiken der Adipositas in der Schwangerschaft [Dissertation]. Frauenklinik der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.
44. Kunze J. 2010. Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 116 - 117.

45. Langman J. 1989. Medizinische Embryologie Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 8. Auflage. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 193 - 225.
46. Lin MH, Wang NK, Hung KL, Shen CT. 2001. Spontaneous closure of ventricular septal defects in the first year of life. Journal of the Formosan Medical Association 100(8): 539 - 542.
47. Linde van der D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. 2011. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Cardiology 58(21): 2241 - 2247.
48. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. 2010. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN-Study. Klinische Pädiatrie 222: 321 - 326.
49. Magnani C, Bussolati G, Gargambini L, Garani GP, Bosi G, Cocchi G, Garavelli L, Calzolari E. 2000. Congenital cardiopathy in a data-based population. Acta bio-medica de L'Ateneo parmense 71 Suppl 1: 483 - 486.
50. Martin GR, Perry LW, Ferencz C. 1989. Increased prevalence of ventricular septal defect: epidemic or improved diagnosis. Pediatrics 83(2): 200 - 203.
51. Merz E. 2002. Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Band 2: Geburtshilfe. Zweite Auflage. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 281 - 284.
52. Moe DG, Guntheroth WG. 1987. Spontaneous closure of uncomplicated ventricular septal defect. The American Journal of Cardiology. 60(8): 674 - 678.
53. Moll KJ, Moll M. 1995. Anatomie. 14. Auflage. Neckarsulm, Lübeck, Ulm: Jungjohann Verlag, 362 - 365.
54. Norton ME. 2013. Follow-up of sonographically detected soft markers for fetal aneuploidy. Seminars of perinatology 37 (5): 365 – 369.

55. Onat T, Ahunbay G, Batmaz G, Celebi A. 1998. The Natural Closure of Isolated Ventricular Septal Defect During Adolescence. *Pediatric Cardiology* 19: 230 - 234.
56. Paladini D, Calabrò R, Palmieri S, D'Andrea T. 1993. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and fetal karyotyping. *Obstetrics and gynecology* 81(5): 679 - 682.
57. Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. 2000. Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16: 118 - 122.
58. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P. 2000. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 15: 104 - 108.
59. Pavlicek J, Gruszka T, Jabůrek L. 2011. Risk factors in the medical history of pregnant women undergoing congenital heart defect prenatal screening. *Ceská gynekologie* 76(5): 386 - 392.
60. Penny DJ, Vick GW. 2011. Ventricular septal defect. *The Lancet* 377: 1103 - 1112.
61. Riede FT, Hambsch J, Dähnert I, Schneider P, Janoušek J. 2009. Kritische angeborene Herzfehler. *Kinder- und Jugendmedizin* 3: 133 - 139.
62. Roguin N, Du ZD, Barak M, Nasser N, Hershkowitz S, Milgram E. 1995. High Prevalence of Muscular Ventricular Septal Defect in Neonates. *Journal of the American College of Cardiology* 26: 1545 - 1548.
63. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van der Veld M. 2004. American Society of Echocardiographie Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. *Journal of the American Society of Echocardiography* 17: 803 - 810.

64. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. 2008. Maternal obesity and pregnancy. *Postgraduate medicine* 120(3): E01 - 9.
65. Schwanitz G, Zerres K, Gembruch U, Bald R, Gamerdinger F, Hansmann M. 1990. Prenatal detection of heart defects as an indication for chromosome analysis. *Annales de génétique* 33(2): 79 - 83.
66. Shen O, Liebermann S, Farber B, Turner D, Lahad A, Levy-Lahad E. 2014. Prenatal isolated ventricular septal defect may not be associated with trisomy 21. *Journal of clinical medicine* 3 (2): 432 - 439.
67. Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W. 2003. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 370 - 377.
68. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. 1999. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 82(1): 34 - 39.
69. Thüringer Perinatalstatistik der Landesärztekammer Thüringen der Jahre 2001 - 2012.
70. Turner S, Hornung T, Hunter S. 2002. Closure of ventricular septal defects: a study of factors influencing spontaneous and surgical closure. *Cardiology in the young* 12: 357 - 363.
71. Tuuli MG, Dicke JM, Stamilio DM, Gray DL, Macones GA, Rampersad R, Odibo AO. 2009. Prevalence and likelihood ratios for aneuploidy in fetuses diagnosed prenatally with isolated congenital cardiac defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201(4): 390e1 - e5.
72. Voigt C, Peißker C, Schleußner E. 2015. Einflussfaktoren auf die Sectionrate – eine Auswertung der Thüringer Perinatalerhebung (ThüPE) 2004 – 2012. Kongressbeitrag. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2015; 219 - FV03 - 1.

73. Voigt M, Schneider KT, Jährig K. 1996. Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 56(10): 550 - 8.
74. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Rhoads GG. 1994. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 170(2): 541 - 548.
75. Watkins ML, Botto LD. 2001. Maternal pregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology* 12(4): 439 - 446.
76. WHO.1995. Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry.
77. Zerres K, Gembruch U, Schwanitz G, Redel DA, Bald R, Gottschlich A, Hansmann M. 1990. Fetal echocardiography and clinical genetics – a close correlation. *Zeitschrift für Kardiologie* 79(2): 96 - 106.
78. Zozzaro-Smith P, Gray LM, Bacak SJ, Thornburg LL. 2014. Limitations of aneuploidy and anomaly detection in the obese patient. *Journal of clinical medicine* 3 (3): 795 - 808.



## 10. Anhang

### 10.1 Fragebogen

Name, Vorname:..... geb. am:.....

Name, Vorname des Kindes:.....

Geburtstag, Geburtsort des Kindes:.....

In welcher SSW wurde ihr Kind geboren ..... Spontangeburt (normale Geburt) ja/nein

Foreps (Zangengeburt) ja/nein Vakuumextraktion (Saugglocken-Geburt) ja/nein

Sectio (Kaiserschnitt) ja/nein

falls ja, was gab es für Gründe (geplant, ungeplant, schlechte Herztöne, Geburtsstillstand.):

.....

Gab es andere Probleme oder Komplikationen unter der Geburt, wenn ja, welche?

.....

Angaben zum Kind (diese finden sie auch in ihrem Mutterpass oder  
Kinderuntersuchungsheft)

Geburtsgewicht:..... pH-Wert nach der Geburt:.....

Auffälligkeiten/Probleme nach der

Geburt?:.....

Wurde bei ihrem Kind in den Tagen nach der Geburt eine Ultraschalluntersuchung des  
Herzens (Echokardiografie, Echo) durchgeführt? ja/nein

Wenn ja: konnte der VSD noch nachgewiesen werden?.....

Gab es weitere Auffälligkeiten und wenn ja, welche?.....

.....

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit und stehen bei Rückfragen gern zur Verfügung.

Ich erkläre mein Einverständnis, dass die Daten meiner Entbindung und meines Kindes durch  
die Ärzte unserer Schwerpunktpraxis erfragt werden und anonym dokumentiert werden  
dürfen.

.....

Unterschrift Patientin

## 10.2 Datentabelle

	Patienten-ID	Untersuchungs-Datum	Geb. Kind	Genetik	BMI	Geschlecht	Entbindungsmodus	Gewicht (g)	Perz. nach Voigt	SSW	pH	Komplikationen	Echo neonatal	VSD postnatal	nach 1 Jahr verschlossen?	andere	Alter Pat. (a)
1	MK310365	18.05.2001	21.09.2001	46, XX		w	pr. Sectio	2890	25	38	7,24	keine	nein	in SS zu			36
2	SE040371	21.05.2001															30
3	WA130875	20.08.2001		normaler Karyotyp	28	m											26
4	KA170679	27.03.2002	15.07.2002	46, XY		m	spontan	3260	52	36	7,47	am 8. LT 2 x OP	ja	ja	op	Ao-dissektion, ISTA, PDA	21
5	GY091081	05.06.2002		46, XY		m											20
6	KS270968	29.04.2002		keine	29												33
7	RA180769	03.05.2002	17.09.2002	46, XX		w	spontan	3410	20	42	7,39	keine	nein				32
8	BA270881	10.05.2002	19.09.2002	46, XX	18	W	spontan					keine	ja	ja	op		20
9	GI091082	17.05.2002		46, XY													20
10	RS27	31.05.2002	27.09.2002	keine	22	M	spontan	3205	59	38	7,31	keine	ja	ja		nein	33
11	KS120373	06.06.2002		keine	31												29
12	KT030181	25.06.2002		46, XY	29												21
13	HN170676	25.07.2002		46, XY	21												26
14	WP110873	02.08.2002	18;12;2002	46, XX	25	W	pr. Sectio	3375	41	40	7,31	keine	ja	ja	ja	nein	28
15	KA110767	12.08.2002	18.01.2003	46, XY	19	m	spontan	2950	11	39	7,29	keine					35
16	SM150178	12.08.2002		46, XX	21												24
17	OP010769	13.08.2002	25.12.2002	keine	31	m	spontan	3470	36	40	7,29	keine	nein				33
18	SE071282	20.08.2002		keine													19
19	KD220668	22.08.2002	17.01.2003	keine	32	w	pr. Sectio	3350	30	41	7,32	Anpassungsstörung					34
20	SR280976	03.01.2003		keine	23	m											26

21	WA170571	24.03.2003		keine	25												31
22	MK121176	04.04.2003	28.08.2003	46, XY	24	M	spontan	3770	53	41		keine	ja	ja		nein	26
23	WS051266	11.07.2003		46,XX	27	w											36
24	EU250168	22.08.2003		46, XY	22	m											35
25	SA190679	19.09.2003		46, XY	24	m											24
26	LD240476	07.10.2003	18.02.2004	keine	25	w	spontan	3345	38	40	7,49	keine	ja	ja		nein	27
27	WC080479	09.10.2003	29.03.2004	46, XX	23	W	spontan	3450	48	40		keine	ja	nein			24
28	HE130378	16.10.2003	06.03.2004	46, XX	25	W	spontan	3750	75	40	7,4	keine	ja	nein		TI I°	25
29	BS300476	21.10.2003	03.03.2004	46, XY	20	m	pr. Sectio	3750	61	40	7,32	keine	ja	ja		TI I°-II°, PFO	27
30	PK220778	18.11.2003	13.04.2004	46, XX	30	W	spontan	3780	68	41	7,4	keine	ja	ja		nein	25
31	GE110661	30.12.2003		46, XX	31	W											42
32	SA250172	06.01.2004	22.05.2004	46, XX	23	w							ja	ja		PFO	31
33	NA241278	20.01.2004	13.06.2004	keine	22	w	spontan	3470	50	40	7,35	keine	ja	ja		nein	25
34	RM010475	24.02.2004	21.06.2004	keine	41	w	spontan	2820	20	38	7,45	keine	nein				28
35	KD190968	22.03.2004		keine	22	m											35
36	PI230976	08.06.2004	23.10.2004	46, XX	19	w	spontan	2960	11	40	7,34	keine	ja	ja		TI °	27
37	GB260867	24.08.2004	09.02.2005	46, XX	21	W	spontan	2770	9	39	7,41	keine	ja	ja	nein	nein	36
38	HA131275	02.09.2004		46, XX	25	W											28
39	GK020273	17.09.2004	05.02.2005	keine	23	w	spontan	3130	15	41	7,31	keine	ja	ja			31
40	SS300570	30.09.2004	04.02.2005	46, XY	18	m	pr. Sectio	2740	10	38		Hyperbilirubinämie	ja	ja		PI I°	34
41	KY211269	12.10.2004		46,XY	22	m											34
42	RI301081	09.11.2004	05.03.2005	keine	21	m	spontan	3290	67	37	7,27	keine	ja	ja		nein	23
43	HE210182	18.11.2004		46, XX	23	w											22
44	GD161071	16.12.2004		keine	23												33
45	KS040772	04.01.2005	17.05.2005	46, XY	26	m	spontan			40	7,42	keine	ja	ja		TI I°	32
46	SN130582	25.02.2005	15.07.2005	46, XX	27	w	pr. Sectio	3900	84	40	7,32	keine	ja	ja		nein	22
47	MK040373	03.03.2005		keine	24	W											31
48	SN150677	07.03.2005	21.07.2005	46, XX	26	w	spontan	3970	88	40	7,37	keine	ja	ja		PFO, TI I.°	27
49	GS150774	07.03.2005	18.07.2005	46, XX	20	W	pr. Sectio	3215	38	39	7,2	keine	ja	ja		nein	30
50	HS240579	11.03.2005	07.08.2005	keine	23	w	spontan	3280	21	42	7,35	keine	ja	nein		nein	25
51	SN090480	11.03.2005	05.08.2005	keine	24	m	spontan	3350	30	41	7,27	keine	ja	ja		ASD II	24
52	HJ120276	04.04.2005		46, XX	23	w											29
53	BM031076	05.04.2005	17.08.2005	46, XX	23	W	spontan	3110	19	40	7,35	keine	ja	ja	ja	nein	28
54	RJ090286	07.04.2005	09.08.2005	46, XY	20	m	spontan	3260	81	36	7,31	keine	ja	ja	nein	ASD II	19

55	SS230477	10.06.2005	29.10.2005	46, XX	28	w	spontan	2920	10	40	7,3	keine	ja	ja		ASD II	28
56	SI060576	23.08.2005	29.12.2005	46, XY	20	m	pr. Re- Re- Sectio	3130	21	39	7,38	keine	nein				29
57	KA290477	26.08.2005	23.01.2006	46, XY	24	m	sek. Sectio	4150	77	42	7,3		ja	ja	ja	nein	28
58	MM170776	30.08.2005	13.01.2006	keine	22	w	spontan	3760	75	40	7,23	keine	ja	ja	ja	nein	29
59	BN150380	02.09.2005	07.01.2006	46, XY	22	m	spontan	3500	39	40		keine	ja	nein		nein	25
60	HS250578	08.09.2005	28.01.2006	46, XX	23	w	sek. Sectio	2600	< 3.	41	7,21		ja	ja		nein	27
61	MB090767	01.12.2005		46, XX	23	w											38
62	VS231180	22.12.2005	25.02.2006	keine	21	w	spontan	3280	60	38	7,4	Hyperbilir ubinämie	ja	ja		nein	25
63	RP210183	09.02.2006		46, XX	28												23
64	SA190782	02.03.2006		keine	25	w											23
65	MS040974	06.06.2006	14.10.2006	keine	21	m	spontan	3130	21	39	7,27	keine	nein				31
66	MO110882	08.06.2006	24.10.2006	46, XY	22	m	spontan	3440	34	40	7,38	keine	ja	nein		ASD II, TI I°	23
67	KC271182	09.06.2006	14.10.2006	46, XY	22	M	Foreps	3230	43	38	7,27	keine	ja	ja		PFO, TI II. °	23
68	VA081064	11.09.2006	19.12.2006	keine	20	w	pr. Sectio	1830	16	34		keine	ja	nein		nein	41
69	KG020772	14.11.2006	24.03.2007	46, XY	19	M	spontan	4090	86	40	7,3	keine	ja	nein		ASD II	34
70	SS110286	05.12.2006		46, XY	24	M											20
71	KN190474	12.12.2006		46, XY	24	m											32
72	HM190569	19.12.2006	09.04.2007	46, XY	23	m	sek. Sectio	1935	< 3.	38	7,12		nein				37
73	PA240476	28.12.2006	23.05.2007	keine	29	w	spontan	3355	30	41	7,29	keine	ja	ja		nein	30
74	KM230880	04.01.2007	25.05.2007	46, XY	24	M	spontan	3355	27	40	7,39	keine					26
75	SD250575	11.01.2007	29.05.2007	keine	23	w	spontan	2965	12	40	7,43	keine	ja	nein		nein	31
76	SK300673	16.01.2007	04.06.2007	keine	23	w	spontan	3085	18	40	7,21	keine	ja	nein		nein	33
77	HA100678	02.02.2007	28.06.2007	keine	31	W	spontan	3075	12	41	7,29		ja	nein		PFO, PDA	28
78	GS110273	19.02.2007	04.07.2007	46, XY	20	M	spontan	3480	37	40	7,4	keine	ja	ja		nein	34
79	ST100282	20.02.2007	29.06.2007	46, XY	21	m	spontan	3660	66	39	7,3	keine	ja	nein			25
80	KK040882	20.02.2007		46, XY	22	m											24
81	SE200872	13.03.2007	03.08.2007	46, XX	29	w	spontan	3210	19	41 +2	7,09	RDS	ja	ja		nein	34
82	RT170982	16.04.2007		46, XX	27	w											24
83	KD210976	19.04.2007	12.09.2007	keine		m	spontan	3580	32	42	7,37	keine	nein				30

84	KM270667	26.06.2007	17.11.2007	keine	25	M	spontan	3780	64	40	7,23	keine	ja	ja		nein	39
85	ES181177	28.06.2007	07.11.2007	46, XX	31	W	prim. Sectio	2880	13	39	7,27	keine	ja	ja		ASD II	29
86	GS021177	03.07.2007	20.11.2007	keine	35	M	sek. Sectio	4135	87	40	7,13	keine	ja	ja		nein	29
87	MC231185	07.07.2007	09.12.2007	46, XX	28	w	spontan	3450	38	41	7,29	keine	nein				21
88	PA280285	27.11.2007	24.03.2008	keine	19	m	spontan	2875	16	38	7,26	Hyperbilir ubinämie	ja	ja		ASD II	22
89	MS060476	11.12.2007		46, XY	24	M											31
90	SS201187	20.12.2007		keine	22	W											20
91	PP131280	21.12.2007	24.04.2008	46, XX	21	w	spontan	3505	78	38	7,32	keine	ja	nein		nein	27
92	KC021282	04.01.2008	12.05.2008	keine	25	M	spontan	3790	65	40	7,33	keine	nein				25
93	FC171183	09.01.2008		46, XX	24	w											24
94	WJ060372	31.01.2008		keine	22	w											35
95	MM271070	14.02.2008	22.07.2008	46, XX	36	W	spontan	4460	> 97.	40	7,38	keine	ja	ja		ASD II	37
96	EA040983	08.05.2008	29.09.2008	keine	30	m	spontan	4285	89	41	7,31	keine	ja	ja		nein	24
97	BM021083	26.06.2008	17.11.2008	46, XY	26	m	spontan	3965	69	41	7,4	keine	ja	ja		nein	24
98	LE041278	24.07.2008	10.12.2008	keine	26	w	spontan	3085	27	39	7,41	keine	ja	ja		PFO	29
99	SA060780	27.08.2008	16.01.2009	46, XY	26	m	pr. Re- Sectio	3895	58	42	7,3	keine	ja	ja	nein	nein	28
100	TK250672	12.02.2009		46, XY	22	M											36
101	MS300682	03.03.2009		keine	25	m							ja	ja			26
102	BM281169	05.03.2009		46, XX	24	W							ja	nein			39
103	KS270175	19.03.2009	14.08.2009	46, XX	24	w	spontan	4710	> 97.	41	7,29	keine	ja	ja	nein	nein	34
104	TS110770	06.07.2009	29.10.2009	46, XX	24	w	pr. Sectio	2260 !	< 3.	38	7,31	Hyperbilir ubinämie	ja	ja	nein	TI I°	38
105	PA080778	30.07.2009	13.12.2009	keine	25	W	spontan	2970	19	39	7,24	keine	ja	ja	ja	nein	31
106	BB210273	11.08.2009	29.12.2009	keine	22	W	spontan	3015	14	40		keine	ja	ja		PFO	36
107	PK260686	25.08.2009	03.01.2010	keine	21	w	spontan	3665	67	40	7,34	keine	ja	ja	ja	nein	23
108	KS090177	16.09.2009	20.01.2010	keine	23	w	spontan	3260	42	39	7,23	keine	ja	ja	nein	nein	32
109	PS220178	06.10.2009	17.10.2009	keine	27	W	spontan	3570	59	40	7,42	keine	ja	ja	ja	ASD II	31
110	PA100678	09.11.2009	04.04.2010	46, XX	25	w	sek. Sectio	4300	95	41	7,18	keine	ja	ja	ja	PFO	31
111	HC241287	12.11.2009	12.03.2010	keine	31	W	pr. Sectio	3635	86	38	7,31	keine	ja	ja		PFO, ASD I	21
112	ES1811772	30.11.2009	11.04.2010	46, XX	30	W	pr. Re- Setio	2920	16	39	7,33	keine	ja	ja		kleines PFO	32

113	ML291290	07.12.2009	19.04.2010	46, XY	24	M	spontan	3420	44	39	7,32	keine	nein				18
114	WS260774	14.12.2009	06.05.2010	keine	24	W	spontan	3510	44	41	7,23	keine	ja	ja		PFO	35
115	HZ200990	18.12.2009		46, XX	25	W											19
116	RS250386	22.12.2009	06.05.2010	46, XX	27	W	sek. Sectio	2830	6	40	7,33	keine	ja	nein		nein	23
117	KT190990	28.12.2009	28.04.2010	46, XX	28	W	VE	2840	38	37		keine	ja	nein			19
118	MK221279	25.01.2010	28.06.2010	46, XX	29	W	spontan	3570	71	39	7,48	keine	ja	ja		nein	30
119	TM120788	28.01.2010	22.06.2010	46, XY	28	m	spontan	3415	24	41	7,35	keine	ja	ja		nein	21
120	PS271272	09.02.2010	16.06.2010	46, XX	23	W	spontan	2670	44	40	7,29		ja			nein	37
121	JK200376	09.02.2010	29.06.2010	46, XX	25	W	spontan	2655	< 3.	41	7,37	keine	nein				33
122	BS210976	18.02.2010	13.07.2010	46, XX	23	W	sek. Re-Sectio	3605	52	41	7,29	keine	ja	nein		nein	33
123	WM060280	24.02.2010	09.08.2010	46, XX	24	W	pr. Sectio	3485	51	40	7,27		ja	nein		ASD II	30
124	WM010383	01.03.2010	17.07.2010	keine	24	M	son tan	3675	55	40 +1	7,35	Hyperbilirubinämie	ja	ja		ASD II	27
125	SM171080	01.03.2010	12.07.2010	keine	25	W	spontan	3665	54	40	7,42	keine	ja	nein		nein	29
126	EB250384	04.03.2010	01.06.2010	keine		W	spontan	3922	> 97	37	7,32	keine	ja	ja	nein	nein	25
127	KA220968	08.03.2010	14.07.2010	46, XX	33	w	spontan			40		keine	ja	ja			41
128	BM130770	08.03.2010	25.07.2010	46, XX	22	W	spontan	3440	60	39	7,48	keine	ja	ja	nein	nein	39
129	AE120484	15.03.2010	20.07.2010	keine	25	w	sek. Sectio	2870	13	39	7,34	13. LT Zyanose	nein				25
130	MS010282	23.03.2010	17.07.2010	keine	35	M	spontan	3290	48	38		keine	ja	nein		nein	28
131	HF040976	01.04.2010	15.08.2010	keine	24	M	spontan	3695	56	40	7,41	keine	ja	nein		nein	33
132	SA020487	06.05.2010	30.07.2010	keine	19	m	sek. Sectio	2150	78	32	7,19	Anpassungsstörung	ja	nein		PDA	23
133	CC090176	15.06.2010	31.10.2010	keine	30	m	spontan	3670	54	40	7,35	keine	ja	nein		nein	34
134	BA040682	25.06.2010		keine	24												28
135	RB030576	08.07.2010	09.11.2010	keine	24	M	spontan	3100	70	36	7,27						34
136	HA100579	20.09.2010		46, XX	23	W											31
137	LN291083	22.09.2010		keine	25												26
138	BD040779	11.10.2010	04.03.2011	keine	27	m	sek. Sectio	3425	25	41	7,38	keine	ja	ja		kleines PFO	31
139	HN231185	30.11.2010		keine	26	W											25
140	PV120572	14.12.2010	23.04.2011	keine	23	W	spontan	3235	19	42	7,39	keine	ja	ja	ja	PFO	38
141	BJ080285	09.02.2009	24.06.2009	keine	25	W	spontan	3500	43	41	7,44	keine	ja	nein		nein	24

142	SM230384	18.01.2011	24.05.2011	46, XY	23	M	prim. Sectio	3665	51	39	7,39	keine	ja	ja	ja	nein	26
143	WC190687	12.05.2011	28.09.2011	keine	26	w	sek. Sectio			42	7,34	keine	ja	ja	ja	nein	23
144	KC230868	09.05.2011	02.09.2011	keine	25	M	spontan	3680	90	37		keine	ja	ja		PFO	42
145	MM220779	31.03.2011	10.08.2011	46xx	30	W	spontan	4595	> 97	41	7,43	keine	ja	ja	nein	nein	31
146	LJ071081	11.08.2011	26.12.2011	keine	22	W	spontan	3235	40	39	7,42	keine	ja	ja	ja	nein	29
147	KS210181	07.09.2011	11.01.2012	keine	21	W	pr.Re-Sectio	3355	51	39	7,37	keine	ja	ja	ja		30
148	FI150570	08.09.2011	28.02.2012	46 XY	25	M	spontan	3300	34	40		keine	ja	nein		nein	41
149	KM300189	11.10.2011		46, XX	20	W											
150	BK190778	30.12.2010	18.05.2011	keine	23	W	spontan	3610	53	41	7,34	keine	ja	ja	ja	kleines PFO	32
151	RC230875	22.03.2005		keine	25	M											29
152	FA240975	16.12.2003		46, XX	22	W											
153	FC190269	20.01.2004	13.06.2004	46, XY	25	M	spontan	3460	36	40	7,29	keine	ja	nein		nein	
154	WU250979	01.11.2011	10.04.2012	46, XY	26	M	spontan	3985	94	38	7,32	keine	ja	nein		nein	32
155	WH141171	10.07.2008		keine	33	m							ja	ja			
156	ZN070376	11.10.2007	15.12.2007	keine	26	W	sek. Sectio	1165	46	29	nicht möglich	RDS, Hyperbilirubinämie PDA	ja	ja	nein	nein	31
157	RS250371	08.11.2005	10.03.2006	keine	31		pr. Sectio	2890	25	38	7,32	keine	ja	ja		nein	34
158	SK221085	03.07.2009	30.10.2009	keine	27	M	pr. Sectio	3275	65	37	7,29	keine	ja	ja	nein	nein	23
159	TY080776	24.08.2009	29.12.2009	keine	19	W	spontan	3050	24	39		keine	ja	ja		nein	33
160	SS130284	20.02.2012	09.07.2012	46, XX	27	W	spontan	4000	84	41	7,26	keine	ja	ja	ja	nein	28
161	SK281179	14.12.2011	13.04.2012	keine	19	M	spontan	2830	27	37	7,29	keine	ja	nein		nein	32
162	GC290489	03.11.2012	19.03.2013	keine	23	W	pr. Sectio	4050	90	39	7,24	keine	ja	ja	ja	PFO	23
163	RC110182	08.11.2012	20.03.2013	keine	23	W	spontan	2850	12	39	7,24	keine	ja	ja		nein	30
164	HC030578	18.12.2012	12.05.2013	keine	29	w	spontan	3480	51	40	7,27	keine	ja	ja	ja	nein	34
165	ES210577	04.10.2012	13.02.2013	keine	23	w	spontan	2710	7	39	7,28	keine	nein	in SS zu			35
166	LM091085	01.10.2012	28.03.2013	keine	30		pr. Re-Sectio	3520	67	39	7,28	keine	nein	in SS zu			26
167	GN270982	01.11.2012	16.04.2013	46, XY	23	M	spontan	4190	90	40	7,33	keine	ja	in SS zu		nein	30
168	BD160287	09.10.2012	11.01.2013	keine	24	W	spontan	3450	48	40	7,45	keine	ja	ja		ASD II	25

169	SA090778	10.10.2012	22.02.2013	46, XX	28	W	spontan	3576	71	39	7,33	keine	ja	ja		nein	34
170	UN200183	11.10.2012	22.02.3013	keine	21	M		2970	4	41	7,2	keine					29
171	KJ090581	12.10.2012		keine	27	m	spontan	4030	82	40		keine	ja	in SS zu		nein	31
172	JK180384	10.08.2012	18.12.2012	46, XX	32	W	sek. Sectio	4130	90	41	7,31	keine	ja	nein		PFO	28
173	SL1508811	20.06.2012	27.10.2012	46, XY	30	M	spontan	2920	10	39	7,24	keine	ja	Ja	nein	nein	30
174	SL1508812	20.06.2012	27.10.2012	46, XY	30	M	spontan	2530	< 3.	39	7,04	Anpassu ngstörun g	ja	Ja	ja	valvuläre Pulmonalste nose	30
175	SM210371	17.07.2012	29.11.2012	46, XX	28	w	pr. Re- Re- Sectio	3895	96	38		keine	ja	nein		valvuläre Pulmonalste nose	41
176	WN050676	23.08.2012	09.01.2013	47, XXY	23	M	spontan	3065	10	40	7,19	keine	nein	in SS zu			36
177	JK090878	10.07.2012	04.11.2012	46, XX	29	W	spontan	2740	15	38	7,47	keine	ja	nein		nein	33
178	SA280278	12.07.2012	14.01.2013	keine	29	M	pr. Re- Sectio	3800	66	40	7,37	keine	nein	in SS zu			34
179	WS260584	13.08.2012	14.12.2012	keine	21	M	pr. Re- Sectio	3360	39	39	7,32	keine	ja	ja		nein	28
180	JM100986	08.03.2012	25.07.2012	46, XX	29	M	spontan	3466	27	41	7,33	keine	ja	nein		nein	25
181	HH141280	30.04.2012	15.08.2012	46, XX	20	W	spontan	2525	31	36	7,34	keine	ja	ja		nein	31
182	WD050378	16.03.2012	28.08.2012	46, XX	23	w	spontan	3065	76	36	7,27	keine	ja	ja	ja	nein	34
183	SA250785	02.02.2012	28.05.2012	46, XX	29	w	spontan	3050	57	37	7,42	keine	ja	ja		nein	26
184	WP260686	16.07.2012	12.11.2012	keine	25	W	sek. Sectio	3820	94	38	7,34	keine	ja	ja	ja	nein	26
185	BA260384	16.02.2012	06.06.2012	46, XX	25	w	spontan	3160	66	37	7,4	keine	ja	ja	ja	nein	27



### 10.3 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Personen, die mich im Rahmen der Entstehung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. E. Schlußner danke ich für die Annahme der Betreuung des Themas und die konstruktiven Gespräche.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. K.-H. Eichhorn für die Idee und Entwicklung des Themas, die Möglichkeit der Bearbeitung der Untersuchungsdaten seiner Praxis und nicht zuletzt für seine unermüdliche Motivation.

Ebenso danke ich Dr. rer. nat. W. Michels für seine Unterstützung und Beratung im Rahmen statistischer Fragestellungen bis zu seinem Ruhestand. Für die anschließende Beratung hinsichtlich statistischer Fragestellungen danke ich Herrn Dr. rer. nat. Th. Lehmann.

Ganz besonderer Dank richtet sich an meine Eltern, Rudolf und Barbara Schad für ihre fortwährende Unterstützung, ihren Rückhalt in jeder Phase meines Lebens, inkl. der Zeit der Entstehung dieser Dissertation. Ich danke ihnen für die Liebe und die daraus hervorgehende Kraft. Meinen Kindern, Julia und Valentin danke ich für ihre Geduld und besonders liebenswerte Motivation. Ebenso meinem Ehemann möchte ich danken für seine besondere Art der Unterstützung.



## 10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: PD Dr. med. K.-H. Eichhorn, Prof. Dr. med. E. Schleußner, Dr. rer. nat. W. Michels und Dr. rer. nat. Th. Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Berka, den 30.09.2016